IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI
DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE
DIRETTORE
DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA

SEZIONE MEDICA

Vol. XIII — Anno 1906

ROMA
N. 219 — Corso Umberto I — N. 219

1906

COLLABORATORI EFFETTIVI

SEZIONE MEDICA

Volume XIII.

BACCELLI prof. **GUIDO**, Direttore dell'Istituto di clinica medica della R. Università di Roma.

Ascoli prof. Vittorio, incaricato di malattie della nutrizione nella R. Università di Roma, medico primario nel Policlinico Umberto I, Roma. Pag. 32.

Barlocco dott. Amerigo, assistente nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Genova. Pag. 333.

Basile dott. Giuseppe, assistente negli Ospedali di Roma. Pag. 175.

Bocciardo dott. A. D., assistente nell'Istituto di clinica medica nella R. Università di Pisa. Pag. 56.

Brigante-Colonna dott. Guido. Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma Pag. 21.

Carletti dott. M. V., assistente nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Padova. Pag. 88, 102.

Catalano dott. Giovanni, Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 324.

Cavazzani prof. Emilio, direttore del Laboratorio di fisiologia sperimentale dell'Università di Ferrara. Pag. 237.

Ciuffini dott. Publio, assistente volontario nel R. Istituto di clinica medica di Roma. Pag. 303.

Corsini dott. Fortunato, assistente nella Clinica medica generale della R. Università di Siena. Pag. 535.

Danio dott. G., Ospedale Maggiore di Verona. Pag. 417.

De Dominicis dott. Angelo, assistente nell'Istituto di medicina legale della R. Università di Pavia. Pag. 29.

De Giovanni prof. Achille, direttore della Clinica medica della R. Università di Padova. Pag. 93.

Demarchi dott. Alberto, Policlinico Umberto I in Roma. Pag. 255.

De Pascalis dott. Gino, aiuto negli Ospedali di Roma. Pag. 199.

Feliziani dott. Francesco, Istituto di patologia generale della R. Università di Roma. Pag. 525.

Forlì dott. Vasco, Ospedale di Santo Spirito in Sassia, Roma. Pag. 345.

Gallenga dott. Pietro, docente di patologia speciale medica, aiuto nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 115, 167.

Giannelli dott. A., docente di psichiatria e clinica psichiatrica nella R. Università di Roma, medico primario nel manicomio. Pag. 488.

Giannuli dott. Francesco, Manicomio di S. Maria della Pietà di Roma. Pag. 493.

Grimani dott. Enrico, Istituto di anatomia patologica della R. Università di Torino. Pag. 460.

Licci dott. Polidoro, assistente nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Genova. Pag. 278.

Maggiora dott Romano, assistente nel Laboratorio di micrografia e batteriologia della Sanità pubblica. Pag. 120.

Mariani prof. F., Istituto di clinica medica della R. Università di Perugia. Pag. 246, 302.

Massalongo prof. R. direttore sanitario dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona. Pag. 417.

Mingazzini prof. Giovanni, professore di neuropatologia nella R. Università di Roma. Pag. 92.

Nazari dott. Alessio, libero docente; aiuto nell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 286, 360, 369, 423, 445.

Pecori dott. G.; Ospedale di San Giovanni al Laterano in Roma. Pag. 477, 544.

Pende dott. Nicola, Istituto di patologia generale di Roma. Pag. 189.

Poli prof. Camillo, docente di oto-rino-laringoiatria nella R. Università di Genova. Pag. 214.

Rivalta dott. Fabio, primario nell'Ospedale civile di Cesena. Pag. 437, 381.

Ruberti dott. Ernesto, aiuto al Laboratorio di fisiologia della R. Università di Siena. Pag. 233.

Salerni dott. Aleardo, medico aggiunto al Manicomio di Venezia. Pag. 221.

Schupfer dott. Ferruccio, professore di patologia speciale medica dimostrativa nel R. Istituto di studi superiori e di perfezionamento in Firenze. Pag. 141.

Setti dott. Giovanni, medico primario nell'Ospedale civile di Badia Polesine. Pag. 468.

Signorelli dott. Angelo, aiuto di semiotica nella R. Università di Roma.

Soli dott. Ugo, assistente nell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Modena. Pag. 519.

Tedeschi dott. Ettore, libero docente ed assistente nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Genova. Pag. 430, 507.

Tramonti dott. Ernesto, aiuto nell'Ambulatorio per le malattie nervose e mentali annesso all'Asilo-scuola per i bambini deficienti, Roma. Pag. 399.

Tarantini dott. R., assistente nel laboratorio di patologia generale nella R. Università di Roma. Pag. 311.

Zeri prof Agenore, professore straordinario di semiotica nella R. Università di Roma; medico primario nel Policlinico Umberto I. Pag. 1, 45.

SEZIONE MEDICA

Volume XIII (1906).

Anno XIII. Roma, gennaio 1906 Vol. XIII-M. (fasc. 1).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica medica della Regia Università di Roma

diretto dal prof. G. Baccelli

Sulla leucemia acuta

per il prof. AGENORE ZERI,

incaricato di semeiotica medica - Medico primario nel Policlinico Umberto I.

La leucemia è d'ordinario una malattia cronica degli organi emo- e linfopoietici, che ha inizio subdolo, decorso lungo ed insidioso e che, anche quando è progredita nel suo sviluppo, dà disturbi vaghi e mal precisabili. I fenomeni subiettivi (malessere, prostrazione, ecc.), e le varie manifestazioni obiettive (pallore della cute, tumefazioni ghiandolari, tumore di milza, ecc.), si stabiliscono lentamente e così pure lentamente peggiorano le condizioni generali, sopravviene uno stato di cachessia e la morte accade dopo periodi di tempo che variano da parecchi mesi (5-6) fino a 2-3 anni.

Di contro a questo comune decorrere del male, ve n'ha un altro, diremo così, tumultuario.

I disturbi che hanno particolarità loro proprie si stabiliscono rapidamente; la malattia assume carattere di estrema malignità e la morte sopravviene in poco tempo (da una a 5-6 settimane) con il quadro di una gravissima tossi-infezione.

Noi abbiamo avuto occasione di studiare tre casi di leucemia acuta; e a questi tre casi ne potremmo aggiungere un quarto, già da noi pubblicato e la cui sindrome ematologica si stabilì acutamente e rapidamente scomparve.

Qui riportiamo le storie cliniche degli infermi caduti sotto la nostra osservazione e, alla minuta esposizione dei fatti raccolti, faremo seguire un breve commento ed anche una breve discussione sulle odierne vedute e sulle ipotesi che riguardano l'intricato problema delle leucemie. Tanto più ci siamo indotti a trattenerci su questo studio, perchè esso offre appunto occasione a considerare alcune ardue questioni di ematologia, sulle quali oggi maggiormente si rivolge l'attenzione degli studiosi dell'argomento.

CASO I. *Anamnesi.* — A..... C....., di anni 20, fornaio, da Roma e dimorante in Roma, fuori porta San Lorenzo.

Il padre è morto di malattia di cuore; la madre è deceduta all'età di 46 anni di malattia che l'infermo non sa determinare; così anche gli son morti 7 fratelli e due sorelle, tutti in tenera età e di malattie non ben precisabili.

Il malato non è bevitore di vino, nè di liquori; non ha commesso abusi dietetici; ha condotto sempre vita laboriosa senza però strapazzarsi soverchiamente. A causa del suo mestiere lavorava la notte e dormiva di giorno.

Nega ogni malattia venerea.

L'infermo assicura di essere sempre stato in ottima salute e di aver lavorato fino all'inizio dell'attuale malattia, senza mai accusare disturbi di sorta. Solo da 2 o 3 mesi e ad intervalli di 15 giorni circa è andato soggetto ad epistassi discrete, ma facilmente frenabili.

L'attuale malattia data da una settimana circa (dal 25 settembre 1903): cominciò ad accusare dolenzia nelle regioni sottomascellari d'ambo i lati; poi sopravvenne febbre alta con brivido e il dolore dalle regioni anzidette si diffuse ai denti e alla mandibola.

Intanto la febbre si fece continua, remittente, lo stato generale si andò aggravando, talchè l'infermo si decise a far ricorso all'ospedale di Santo Spirito il 2 ottobre 1903.

Cadde sotto la nostra osservazione nelle ore pomeridiane del 2 ottobre e il giorno 5 dello stesso mese alle ore 4. 30 del mattino morì.

Dal 2 al 4 ottobre ebbe febbre continua oltre i 39°; la tumefazione sottomascellare e della guancia a destra andò crescendo; si manifestaronc i segni di una grave stomatite ulcerosa e cancrenosa.

L'*esame obbiettivo* da noi raccolto ad ore 10 del 3 ottobre 1903 è il seguente:

Condizioni generali gravi: l'infermo sta nel decubito laterale sinistro e si lamenta di continuo per un dolore intenso localizzato in corrispondenza della mandibola e del mascellare superiore di destra; egli è spossato; non accusa altri speciali disturbi subbiettivi.

Lo stato della nutrizione è buono: muscoli bene sviluppati, pannicolo adiposo sufficiente. Sistema scheletrico normale per sviluppo e conformazione; solo alterate sono la mandibola e il mascellare superiore di destra, come sarà descritto qui appresso. Le diafisi delle ossa lunghe sono indolenti; dolente invece è lo sterno nel suo mezzo e verso l'apofisi ensiforme.

Cute di colorito bruno-pallido; sclere leggermente subitteriche. Sulla cute dell'addome e dei lombi si notano scarse emorragie puntiformi di colorito rosso-scuro. Non edemi agli arti inferiori.

Apparato ghiandolare. Pleiadi di glandole numerosissime al collo, sia nelle regioni retro-cervicali, che nelle latero-cervicali e nelle sopra-clavicolari. Si tratta per lo più di ghiandole piccole, della grandezza di una lente, solo alcune grandi quanto una nocciuola, isolate, mobili, indolenti, schiacciate, di consistenza non molto dura. Pleiadi di ghiandole dagli stessi caratteri, ma meno numerose, si hanno nelle regioni ascellari, inguinali ed epitrocleari.

Capo ben conformato. All'ispezione del volto si nota che la metà destra è *in toto* tumida; alla palpazione si avverte una durezza, la quale interessa la mandibola verso il suo mezzo ed il tratto soprastante del mascellare superiore; alla pressione si risveglia vivo il dolore. Anche la regione sotto-mascellare dello stesso lato è tumida e dolente.

Dalla bocca l'infermo tramanda odore fetidissimo. All'ispezione del cavo orale si notano alterazioni gravissime cangrenose del mascellare superiore di destra, in prossimità dell'arcata dentaria e del tratto corrispondente del mascellare inferiore. V'è inoltre una stomatite ulcerosa e cangrenosa ed un'ulcera di cattivo aspetto si nota anche in corrispondenza del pilastro anteriore e della tonsilla di destra.

Nulla a carico del *collo*, all'infuori del già detto ingorgo ghiandolare.

Apparato respiratorio. — Torace ben conformato, svasato un poco alla base.

Respiro frequente (44'), superficiale, prevalentemente costale superiore.

Polmoni nei confini normali; percussione negativa.

All'ascoltazione rantoli subcrepitanti numerosi alla base destra, più scarsi alla base sinistra.

Cuore nei confini normali. All'ascoltazione accentuazione leggera del secondo tono polmonare, non altre particolarità.

Polso 134', ritmico, uguale, piccolo, compressibile.

Addome: prominente all'epigastrio; le regioni ipocondriache sono rotondeggianti e svasate.

Alla palpazione non è possibile affondare le dita nelle pareti, perchè queste sono tese e la palpazione un poco forzata provoca dolore, più vivo all'epigastrio e nelle regioni ipocondriache.

Per tale difesa muscolare non si riescono ad apprezzare le particolarità dei visceri contenuti entro l'addome.

Alla percussione nulla di anormale nei due quadranti inferiori; i quadranti superiori sono invece quasi completamente occupati da una ottusità riferibile agli organi ipocondriaci.

Fegato fortemente ingrandito, dolente alla pressione, non aumentato di consistenza e non delimitabile con la palpazione.

Colla percussione si stabilisce che il margine superiore di ottusità relativa è quasi nei confini normali (solo di poco sollevato), che il margine inferiore invece è di 12 cm. al disotto dello xifos e 4 cm. sopra l'ombelico sulla linea mediana, 12 cm. al disotto dell'arcata sulla parasternale destra e 8 cm. sulla papillare prolungata anche destra. A sinistra poi si congiunge secondo un angolo ottuso alla ottusità splenica.

Milza anch' essa ingrandita, dolente, non aumentata di consistenza, non delimitabile con la palpalzione.

Il suo confine superiore è nel 6° spazio sull'ascellare media; nel 5° spazio sul-

l'ascellare anteriore; poi in avanti raggiunge la papillare prolungata ed in basso è ad 8 cm. al disotto dell'arcata.

L'esame degli *organi genitali* dà risultato negativo.

Esame delle *urine*: torbide appena emesse, di colore giallo-sporco. Reazione acida; peso specifico 1022; contenenti albumina al 3 °/₀₀ e indacano in quantità discreta.

Il sedimento, ottenuto per centrifugazione, è abbondante, biancastro. Contiene numerosissime cellule renali, dei calici, della vescica, tutte granulose e le granulazioni sono grosse e rifrangenti: il nucleo è appena visibile. Si contengono inoltre scarse cellule bianche; numerosi cilindri epiteliali e qualche cilindro granuloso.

Reperto ematologico (ore 10 del 3 ottobre 1903):

globuli rossi, 3,400,000 per mmc.;
emoglobina, 85 %;
valore globulare, 1.24;
globuli bianchi, 288,000 per mmc.

Rapporto tra globuli bianchi e globuli rossi 1 a 12 circa.

Nei preparati a fresco enorme aumento di leucociti.

Preparati a secco (colorati con eosina ed ematossilina):

globuli rossi normali per grandezza, forma, colorito;
assenza di globuli rossi nucleati;
globuli bianchi: sono quasi esclusivamente costituiti da mononucleati grandi e da forme di passaggio.

La conta proporzionale dà:

Mononucleati 93.50 %:

linfociti grandi, 36.37 %; numero assoluto 104,745 per mmc.;
linfociti piccoli, 3.75 %; numero assoluto 10,800 per mmc.;
mononucleati grandi, 2 %; numero assoluto 5760 per mmc.;
mononucleati medi, 0.12 %; numero assoluto 345 per mmc.;
mielociti eosinofili, 0.75 %; numero assoluto 2160 per mmc.;
forme di passaggio, 47.12 %; numero assoluto 135,705 per mmc.

Polinucleati 6.50 %:

polinucleati grandi non granulosi, 5.75 %; numero assoluto 16,560 per mmc.;
polinucleati granulosi neutrofili, 0.50 %; numero assoluto 1440 per mmc.;
polinucleati eosinofili, 0.25 %; numero assoluto 720 per mmc.

Come risulta dalla qui sopra riportata conta proporzionale gli elementi prevalenti erano i mononucleati grandi e le forme di passaggio.

Sotto la denominazione di mononucleati grandi, noi comprendiamo sia i linfociti grandi, caratterizzati da un grosso nucleo, per lo più centrale e da sottile alone di protoplasma intorno, che quei mononucleati aventi nucleo più piccolo, centrale od anche eccentrico e protoplasma più abbondante.

Dai linfociti grandi e dai grandi mononucleati si passa per numerose transizioni alle forme di passaggio, anch'esse grandi, a nucleo reniforme, poi strozzato, e infine a veri polinucleati grandi, non granulosi ed aventi per lo più il nucleo diviso in due lobi tondi, ma nettamente separati tra di loro.

I caratteri di tingibilità del nucleo e del protoplasma tanto dei linfociti grandi e medi, che dei mononucleati grandi e medi, delle forme di passaggio e dei polinucleati grandi sono gli stessi per tutti.

Il nucleo è debolmente colorato, pallido (amblycromatico); il protoplasma è ancora più debolmente colorato, privo di granuli.

Quanto agli altri elementi bianchi, come dalla conta proporzionale risulta, esistono scarsissimi mielociti eosinofili.

Per il reperto ematologico questo caso, col linguaggio finora in uso, si dovrebbe definire come leucemia linfocitica.

L' infermo nel dì seguente s'andò sempre più aggravando; la febbre oltrepassò i 40° e, appena dopo due giorni dacchè si erano raccolti i succitati dati obbiettivi, morì in collasso.

La diagnosi clinica fu così formulata: Leucemia acuta; necrosi acuta del mascellare superiore di destra e della mandibola; stomatite ed angina cancrenosa; nefrite parenchimatosa acuta.

Reperto necroscopico: Cadavere in buone condizioni di nutrizione; pannicolo adiposo conservato; numerose emorragie recenti sottocutanee sulla regione anteriore del tronco e lungo la regione estensoria degli arti inferiori

All'apertura della calotta cranica si riscontra la dura meninge tesa, iperemica.

Cervello: normale:

Midollo spinale: iperemico.

Necrosi del mascellare superiore di destra ed inferiore con stomatite cangrenosa; tonsille ingrossate, quella di destra ulcerata.

Apparato respiratorio: cavità pleuriche asciutte; il polmone sinistro è accasciato, pallido, con qualche aderenza facilmente vincibile. Il polmone destro è espanso, molto aderente alla pleura costale, con i segni evidenti di una broncopolmonite del lobo inferiore.

Il cavo pericardico contiene poco liquido rossastro; scarse emorragie puntiformi si notano sulla sierosa.

Cuore: modicamente dilatato nei suoi due ventricoli; scarse emorragie sotto-epicardiche; miocardio pallido e flaccido; apparecchi valvolari integri.

Addome non contenente liquido. Organi ipocondriaci ingranditi. Il fegato è grande, leggermente aumentato di consistenza, con margine tondo e regolare, di colore bruno-ardesiaco. La superficie di taglio è pallida ed i lobuli sono bene distinti, ingranditi.

La milza è ingrandita di circa 3 volte il normale, leggermente aumentata di consistenza, con capsula ispessita. La superficie di taglio si presenta di colore rossoscuro e su tale fondo spiccano qua e là zone rammollite più chiare, come poltiglia diffluente.

Reni: ambedue ingranditi con evidente reperto di nefrite parenchimatosa acuta emorragica; emorragie nelle pelvi ove si raccoglie sangue a grumi.

Midollo delle ossa (femore, omero) è rosso, fluido, quasi puriforme.

Reperto istologico. *Glandole linfatiche.* — Tessuto linfoide d'aspetto normale con numerose e piccole chiazze necrotiche circondate dallo stesso tessuto linfoide in apparenza normale.

Le sezioni dei vasi sanguigni appaiono ripiene d'elementi mononucleati.

Midollo delle ossa lunghe — Ricco di elementi rotondeggianti con scarsa quantità di protoplasma e grosso nucleo rotondo o lobato piuttosto intensamente colorato (grossi linfociti; forme di passaggio). Scarsi elementi eosinofili mononucleati e scarsi megacariociti.

Chiazze emorragiche circoscritte. Non si vedono globuli rossi nucleati.

Milza. — La struttura della milza è solo riconoscibile dalle trabecole connettivali. I follicoli non sono distinti e si ha un'infiltrazione di grossi elementi rotondi

simili a grossi linfociti. Di questi elementi appaiono ripiene anche le superfici di sezioni dei vasi sanguigni della milza.

Reni. — Infiltrazione parvicellulare del connettivo interstiziale, specialmente perivasale, con alterazioni protoplasmatiche regressive di vario grado dell'epitelio dei tubuli.

Fegato. — Ricchissima infiltrazione di elementi rotondi con nucleo rotondo e scarso protoplasma nel connettivo interstiziale. Elementi simili riempiono anche i capillari sanguigni del fegato. Gravi alterazioni regressive da compressione delle cellule epatiche.

Polmone. — Gran parte degli alveoli polmonali sono ripieni di sangue e questo sangue contenuto negli alveoli contiene scarsi leucociti polinucleari e scarsissimi linfociti. Questi ultimi sono invece rilevabili in grande quantità nelle sezioni trasverse dei vasi sanguigni polmonali.

Caso II. — V.... S....., di anni 46, maniscalco, da Capranica Prenestina, dimorante in Roma da circa 25 anni, celibe.

Il padre suo è morto all'età di 60 anni; era un uomo robusto; l'infermo non ricorda per quale malattia sia deceduto.

La madre è morta all'età di 42 anni di malattia acuta che l'infermo non sa neppur determinare nei suoi sintomi principali; anch'essa era una donna di forte costituzione.

Ha due fratelli viventi in buona salute; gli son morti altri due fratelli in età giovane, ma non si può sapere per quale infermità.

Null'altro si riesce a stabilire dal lato ereditario.

Il malato è forte bevitore di vino: ne ha bevuto in media due litri al giorno, talvolta sino a 5-6 litri; bevitore di liquori (beve 2-3 bicchierini d'acquavite al mattino); non è fumatore, non ha commesso abusi dietetici ed è piuttosto parco nel mangiare.

L'infermo nacque a termine e per parto normale.

All'età di 6-7 anni soffrì di adenite suppurativa bilaterale al collo.

All'età di 19 anni fu infettato di ulceri multiple e non si può stabilire bene se si trattasse di ulceri veneree o sifilitiche. Poi fu contagiato di blenorragia.

All'età di 30 anni fu ricoverato all'ospedale chirurgico di San Giacomo per una grossa tumefazione ganglionare, grande come un uovo, nella regione inguinale di destra, tumefazione dura e dolente, la quale risolse circa dopo un mese per semplici rivulsioni cutanee.

Nell'anno successivo fu ricoverato per due volte all'ospedale di S. Spirito a causa di forte cefalea, tanto diurna che notturna, dolori ai bulbi oculari, diminuzione forte della vista e febbre.

Tali disturbi furono ritenuti dai medici curanti come di origine luetica e l'infermo fu curato con iniezioni di sublimato e con ioduro di potassio.

In due distinti periodi egli fece circa 75 iniezioni di sublimato e dopo tale cura scomparve ogni disturbo e la cefalea non si è in seguito mai più ripresentata. Il malato non ha avuto mai dolori osteoidi, nè speciali eruzioni cutanee.

All'età di 32 anni cadde e si fratturò 3 costole; fu curato all'ospedale della Consolazione e guarì dopo circa 26 giorni. Poi è stato sempre bene e solo di tanto in tanto andava soggetto a modiche epistassi.

Circa un mese fa l'infermo si accorse di una piccola tumefazione indolente, grande quanto una nocciuola, in corrispondenza dell'ascella sinistra.

Pochi giorni di poi comparve un'eruzione pustolo-crostosa in corrispondenza dello addome e sulla faccia estensoria delle braccia; tale eruzione si evolvette da semplici papule sino a pustole; poi sopravvenne la cicatrizzazione senza che l'infermo si fosse curato in alcun modo ed attualmente sono residuate delle cicatrici pigmentate.

Infine 14-15 giorni prima dell'ingresso dell'infermo all'ospedale, persistendo la piccola tumefazione in corrispondenza dell'ascella, egli vi applicò una pomata ed altri revulsivi. Intanto la tumefazione istessa cominciò a crescere di volume ed a diventare dolentissima; insorse febbre e l'infermo cominciò a sentirsi stanco e prostrato.

Il 18-19 marzo (1904) la cute al disopra della detta tumefazione si ulcerò e fuoriuscì discreta quantità di pus giallo. Quasi nel contempo ai disturbi dipendenti dallo accesso nella regione ascellare si aggiunsero dolore alla gola, disturbi della deglutizione, alito fetido, tosse stizzosa, accompagnata da espettorazione anche fetida.

La febbre si accentuò e si fece continua. La prostrazione dell'infermo crebbe; si presentarono epistassi e comparvero emorragie cutanee (petecchie).

Per i disturbi persistenti a carico della gola, per la tosse intensa e stizzosa, per la febbre, per l'aggravarsi dello stato generale l'infermo fece ricorso al nostro ospedale il 22 marzo 1904. Morì nella notte del 25 marzo dopo 4 giorni di degenza.

Esame obiettivo (ore 16 ½ del 22 marzo):

Condizioni generali gravi; stato della nutrizione buono.

Scheletro regolare; ossa ben conformate. Non esistono stimmate ossee o periostee di lues pregressa.

Dolentissime sono le diafisi dei femori, dell'omero di sinistra e delle tibie; dolente alla pressione lo sterno verso il suo mezzo ed un poco anche le costole.

Sistema muscolare ben sviluppato con muscoli validi e a tono normale.

Pannicolo adiposo abbondante.

Cute di colorito bruno-pallido; le sclere sono bianche, le mucose visibili bene irrorate.

Sulla cute, al torace anteriore, all'addome e più alla faccia interna delle coscie, si notano emorragie recenti, di colorito rosso acceso, grandi quanto una testa di spillo. Sulla cute dell'addome si notano inoltre alcune macchie pigmentate, della grandezza della moneta di un centesimo, ovalari, di colore bruno-scuro; un'altra macchia simile si nota sulla superficie estensoria del braccio sinistro.

In corrispondenza del cavo ascellare di sinistra esiste poi una zona di tessuto cutaneo arrossata, dolente, infiltrata, con una piccola apertura nel mezzo e che sta ad indicare l'ascesso svuotatosi nei giorni scorsi.

Sistema gangliare linfatico. Nella regione sottomascellare sinistra si palpa un ganglio dolentissimo, grande quanto una nocciuola. Non si palpano gangli di sorta nella regione ascellare ed inguinale di sinistra; se ne palpano scarsi, grandi quanto un fagiuolo, di consistenza molle elastica, nella regione inguino-crurale di destra.

L'infermo decombe per lo più di lato, a destra. E' affannato e si lamenta di un senso di difficoltato respiro e di cefalea intensa, che talora gli dà offuscamento della vista.

Capo: nulla di speciale all'esame morfologico del cranio e della faccia.

Capelli folti, resistenti alla trazione. Bulbi oculari bene mossi in tutte le direzioni; pupille uguali, in media dilatazione, bene reagenti alla luce.

Alito fetidissimo: lingua tremula, secca, con patina giallo-nerastra.

Tonsille: fortemente ingrossate, con ulcerazioni di cattivo aspetto nel mezzo (sfacelo cancrenoso).

Al collo nulla di speciale.

Torace: ben conformato; nulla di abnorme all'ispezione morfologica. La funzione respiratoria si compie con respiro frequente (40'), superficiale, a tipo misto. L'infermo ha di tanto in tanto accessi violenti di tosse, che gli dànno senso di soffocazione ed espettora abbondantemente uno sputo misto muco-salivare, appiccaticcio, tinto in rosso-bruno, molto fetido.

La palpazione del torace non permette di stabilire alcuna particolarità.

Alla percussione si pone in rilievo una riduzione di suono in basso e posteriormente a destra; quivi all'ascoltazione si odono rantoli piuttosto numerosi, subcrepitanti e su di una zona molto limitata un soffio bronchiale abbastanza netto ed in chiave di H. Altrove non si apprezzano nè alla percussione, nè all'ascoltazione altri fatti abnormi.

Cuore: non si vede, nè si palpa l'itto della punta. L'organo deborda a destra di 3 cm. dal margine sternale; il limite superiore sinistro è nel secondo spazio intercostale; il limite basso ed estremo nel 5° spazio sulla papillare.

All'ascoltazione toni deboli alla punta e sull'aorta, leggero rinforzo del secondo polmonare.

Ottusità sopracardiaca ingrandita, debordante tanto a sinistra che a destra dello sterno.

Polso alla radiale 130', ritmico, uguale, di media ampiezza, celere e compressibile.

Addome: sporgente, arrotondato per l'abbondante quantità di adipe sottocutaneo; simmetrico nelle due metà e non mostra alterazioni della cute all'infuori delle già notate. Esso è trattabile, indolente; la palpazione superficiale e profonda, come anche la percussione nulla discoprono di abnorme.

Fegato. Dato lo spessore delle pareti dell'addome non si riesce a palparlo distintamente, ad ogni modo non sembra ingrandito. Alla percussione il margine inferiore è nei confini normali ed anche inferiormente si delimita sulla linea mediana a metà distanza fra ombelico e appendice ensiforme e sulla linea papillare a livello dell'arcata costale.

Milza. Si palpa indistintamente circa 5 cm. al disotto dell'arcata sulla linea ascellare anteriore ed essa è dolente alla pressione, non aumentata di consistenza. Alla percussione si delimita al 7° spazio in alto sull'ascellare media, raggiunge in avanti la linea para-ascellare; in basso si trova al disotto dell'arcata.

Organi genitali: normali.

Urine: di colore arancione, torbidissime e dense. Contengono urati abbondantissimi, albumina abbondante e nel sedimento si rileva una grandissima quantità di cilindri ialini, epiteliali e granulosi; gli epiteli sono per lo più disfatti.

Sangue (ore 7 del 23 marzo 1904). Questo fuoriesce facilmente dalla puntura dello spillo ed è di consistenza normale e di colore rosso-sbiadito. Si hanno:

globuli rossi, 2,540,000;
globuli bianchi, 128,800;
emoglobina, 80 %;
valore globulare, 1.6;
rapporto tra globuli bianchi e rossi, 1 a 20 circa.

Nei preparati a fresco non si riconoscono alterazioni dei globuli rossi; i globuli bianchi sono invece fortemente aumentati di numero.

Nei preparati colorati alla May-Grünnwald si notano scarsissimi globuli rossi nucleati normoblasti; i globuli bianchi, fortemente aumentati di numero, sono in

maggior parte mononucleati grandi (linfociti grandi) e forme di passaggio; si rinvengono pure mielociti neutrofili. Scarsi sono i linfociti piccoli e i polinucleati neutrofili, rarissimi i basofili, mancano gli eosinofili.

La conta proporzionale dà:

Mononucleati 96.5 %:

linfociti grandi, 51 %; numero assoluto, 65,688 per mmc.;
linfociti piccoli, 5 %; numero assoluto 6440 per mmc.;
forme di passaggio, 32.5 %; numero assoluto, 41,860 per mmc.;
mielociti (neutrofili), 7.25 %; numero assoluto, 9338 per mmc.

Polinucleati 3.5 %:

polinucleati (neutrofili), 3.5 %; numero assoluto 4508 per mmc.

Come da tale conta risulta gli elementi predominanti sono i linfociti grandi e le forme di passaggio. Noi abbiamo potuto sorprendere tutte le gradazioni tra il mononucleato grande ed il polinucleato anche grande a doppio nucleo tondo.

Il reperto ematologico di questo caso è molto somigliante a quello del caso precedente. Anche in questo caso per il predominare degli elementi linfatici si è trattato, dal punto di vista ematologico, di una leucemia linfocitica; però data anche la presenza di numero discreto di mielociti neutrofili è più corretto classificarle fra le leucemie miste o meglio atipiche, secondo la classificazione di Pappenheim.

Diaria. L'infermo durò in vita appena 4 giorni dopo il suo ingresso all'ospedale. Le condizioni generali si mantennero sempre eccezionalmente gravi. La febbre fu più alta nei primi tre giorni ed oltrepassò i 40°; poco prima della morte discese a 36.3. Il polso fu frequente, depressibile.

Si ebbe vomito persistente, diarrea, tosse con espettorazione emorragica fetidissima; poi subentrò stato di agitazione, subdelirio, offuscamento del sensorio sino al coma terminale, che durò brevissimo tempo.

La morte avvenne per paralisi di polso e di respiro.

Il conteggio dei globuli bianchi fatto alle ore 16 del 24 marzo e quello dei globuli bianchi e rossi fatto alle ore 2 del 25 marzo diedero i risultati seguenti:

ore 16 del 24 marzo: globuli bianchi, 178,400;

ore 9 del 25 marzo: globuli rossi, 2,483,200; globuli bianchi, 176,400; rapporto, 1 a 14 circa.

Diagnosi clinica. Leucemia linfocitica acuta; tonsillite cancrenosa; bronco-polmonite emorragica; nefrite parenchimatosa acuta.

Reperto necroscopico. Cadavere ben nutrito. Tessuto cellulo-adiposo abbondante; muscoli bene sviluppati, di colorito normale.

Sulla superficie della cute numerose emorragie della grandezza di una testa di spillo o poco più.

Cavità toracica ed addominale asciutte. Visceri in posizione normale; fegato debordante dall'arcata costale. Numerose emorragie puntiformi sottosierose.

Polmoni Quello di destra, nel suo lobo inferiore, presenta i segni di una broncopolmonite emorragica pseudolobare, con piccole chiazze di cancrena (b. p. emorragico-cancrenosa). Polmone di sinistra normale.

Cuore flaccido, dilatato nelle sue cavità, con frammentazione del miocardio. Apparecchi valvolari integri.

Fegato ingrandito di colore giallo-rossastro, con lobuli poco evidenti e con estesa degenerazione grassa.

Milza circa 4 volte più grande del normale, molto spappolabile, iperemica. La

capsula è tesa; al taglio si nota aumento della polpa e nel contempo i follicoli malpighiani sono abbastanza evidenti, ingranditi, di colore bianco-grigiastro.

Reni un poco aumentati di volume, flaccidi, con le note evidenti di una nefrite parenchimatosa acuta.

Tonsille tanto amigdaliche che della base della lingua tumide e con sfacelo cancrenoso.

Midollo delle ossa lunghe (femore) parzialmente trasformato in midollo ad aspetto puriforme; persistono chiazze di midollo giallo.

REPERTORIO ISTOLOGICO. *Milza.* — Il tessuto splenico è costituito da un tessuto di aspetto alveolare con alveoli ripieni di grosse cellule discretamente povere di protoplasma e con grosso nucleo rotondeggiante o lobato (grossi linfociti, forme di passaggio). Notansi anche numerosi elementi carichi di gocciole e di granuli di emosiderina.

Midollo osseo. — Povero di grasso e ricco di elementi aventi lo stesso aspetto di quelli descritti nella milza (trasformazione linfocitica del midollo delle ossa). Discreto numero di megacariociti e scarse cellule eosinofile. Non si scorgono globuli rossi nucleati. Discreto numero di elementi carichi di emosiderina.

Rene. — Infiltrazione parvicellulare del connettivo interstiziale con lievi alterazioni regressive dell'epitelio dei tubuli. I capillari sanguigni e le sezioni dei vasi sanguigni maggiori contengono numerosi linfociti grandi.

Fegato. — Ricca infiltrazione di elementi polimorfi e mononucleati grandi nel connettivo e negli spazi triangolari. Modica infiltrazione degli stessi elementi nel connettivo intralobulare. Alterazioni regressive con degenerazione grassa avanzata delle cellule epatiche.

CASO III. — P..... G....., di anni 20, stuccatore, da Roma e dimorante in Roma. Celibe.

Il padre suo è vivente, gode buona salute ed è stato sempre bene; la madre soffre da 15 anni di ulcere varicose. Questa ha partorito 11 volte, 8 volte a termine e 3 volte abortendo, inframmezzati questi aborti a parti normali. Sono viventi 5 figli e 3 sono morti in tenera età per malattie acute.

Durante la malattia del nostro infermo sono cadute malate anche la madre e una sorella contemporaneamente; ambedue sono state da noi visitate ed in appresso ne riferiremo in proposito.

Non bevitore di vino; fumatore; ha spesso commesso abusi dietetici; frequentemente si strapazzava.

E' stato sempre bene; era pallido ma robusto, tanto che si dilettava di giuochi di forza.

A 21 anno soffrì blenorragia, durata diversi mesi e che guarì senza lasciare postumi.

La malattia ultima datava, a dire dell'infermo, da pochissimo tempo: egli incominciò ad accusare facile spossatezza specie nel lavoro e un dolore all'ipocondrio sinistro. Poi la spossatezza si fece sempre più intensa e l'infermo dopo 2-3 settimane fu costretto a mettersi a letto. Intanto insorse febbre, la quale da leggera andò sempre più intensificandosi fino ad oltrepassare i 40°. Tal febbre fu continua remittente e si accompagnò spesso a sudori profusi intercorrenti.

Il malato non ebbe speciali disturbi a carico dell'apparato respiratorio (non tosse, non affanno, non dolori al torace), nè a carico del cuore.

L'appetito fu sempre conservato meno che negli ultimi 3-4 giorni; ebbe sempre

sete intensa; il circolo intestinale si mantenne normale per un mese circa, poi comparve diarrea (5-6 scariche al giorno), che è perdurata fino all'ingresso nell'ospedale.

Le urine furono torbide con sedimento abbondante, rossastro da principio; poi si fecero limpide e pare non contenessero proteici.

Quasi sin dall'inizio della febbre comparvero pleiadi ganglionari al collo, sotto il mento, agl'inguini, sotto le ascelle. Negli ultimi giorni infine accusò dolori alla gola e disfagia.

Per l'aggravarsi dello stato generale l'infermo fu trasportato all'ospedale il 3 febbraio 1904; è accolto in corsia alle ore 9, muore alle 16 $\frac{1}{2}$, dopo circa 8 ore di degenza.

Obbiettivamente notiamo: emaciamento notevole; pallore estremo della cute. L'infermo giace supino, abbandonato; il sensorio è ottuso; il malato comprende a stento e si esprime con molta difficoltà ed a monosillabi. Ha scosse e sussulti tendinei a carico degli arti; i muscoli mimici si contraggono spessissimo; le pupille sono miotiche; le labbra aride e screpolate; la lingua e la bocca anche aride.

L'esame della retrobocca fa constatare i segni di un'angina cancrenosa della tonsilla di sinistra.

L'ispezione e la palpazione fanno distinguere al collo e nelle regioni inguinali d'ambo i lati grossi gangli, multipli, non molto consistenti, isolati, mobili, della grandezza di una mandorla.

Il polso è frequente, vuoto, molto compressibile.

L'addome è teso e meteorico.

Non è possibile in alcun modo di esaminare ulteriormente l'infermo, dato lo stato della sua eccezionale gravità.

Urine gialle, limpide, uniformi, con presenza di albumina in iscarsa quantità. Nel sedimento: scarsi cilindri ialini e granulosi; qualche cellula bianca e qualche emazia.

Esame del sangue. Questo dal lobulo dell'orecchio fuoriesce rosso, di aspetto e consistenza normale. Si spande uniformemente bene sui vetrini copri oggetto. La numerazione dà:

globoli rossi 2,088,000 per mmc.;
globuli bianchi 45,300 per mmc.;
rapporto tra globuli bianchi e rossi 1 a 46.

Esame a fresco: non si notano alterazioni nè di forma, nè di colorito, nè di grandezza dei globuli rossi; i globuli bianchi sono fortemente aumentati di numero e sono rappresentati quasi tutti da elementi mononucleati.

Esame a secco (colorazione alla May-Grünnwald): globuli rossi piuttosto ben conservati; assumono uniformemente lo stesso colore; alcuni sono un poco alterati nella forma. Rarissimo si riscontra qualche globulo rosso nucleato normoblasta.

Globuli bianchi fortemente aumentati di numero; sono quasi tutti linfociti di discreta grandezza, rappresentati da cellule a grosso nucleo, il quale occupa quasi completamente il corpo cellulare ed intorno ha uno scarsissimo alone protoplasmatico intensamente basofilo. Il nucleo è piuttosto fortemente colorato (trachycromatico). In qualche linfocito il protoplasma in taluni punti si fa più abbondante, poi il nucleo da tondo diviene un po' ovalare; in altri il nucleo presenta un leggero infossamento verso il mezzo (nucleo reniforme); questo strozzamento si fa più evidente ed infine si hanno linfociti in cui il nucleo è diviso in due. Il protoplasma di questi linfociti è sempre privo di granulazioni e fortemente basofilo.

Oltre questi medi elementi linfocitari ve ne sono dei più grandi, vi sono scarsi linfociti piccoli, scarsi elementi mononucleari grandi con protoplasma molto abbondante e leggermente basofilo, rari polinucleati neutrofili e qualche rarissimo polinucleato basofilo (mastzellen).

La conta proporzionale dei vari elementi bianchi dà:

Mononucleati 99.3 %:

linfociti grandi 93.4 % e numero assoluto 43,310 per mmc.;
linfociti piccoli 2.2 % e numero assoluto 996 per mmc.;
mononucleati grandi 0.5 % e numero assoluto 226 per mmc ;
forme di passaggio 2.2 % e numero assoluto 996 per mmc.;
mielociti neutrofili 1 % e numero assoluto 453 per mmc.;

Polinucleati 0.7 %:

polinucleati neutrofili 0.7 % e numero assoluto 317 per mmc.

Come si vede gli elementi bianchi sono quasi esclusivamente linfociti grandi ed anche in questo terzo caso si tratta di leucemia linfocitica.

Diagnosi clinica. Linfocitemia acuta. Angina necrotica.

La madre e la sorella dell'infermo, da noi visitate, non presentavano speciali alterazioni degli organi linfopoietici, nè del sangue circolante. Si era trattato d'infezioni acute la cui natura non fu potuta determinare.

Reperto necroscopico. Cadavere pallidissimo; denutrito. Pannicolo adiposo scomparso; muscoli poco sviluppati; scheletro regolare.

Al collo, alle ascelle, nelle regioni epitrocleari ed inguinali catene di linfatici ingorgate. Questi gangli sono molli, grandi quanto una mandorla, isolati e spostabili.

All'apertura del torace polmoni espansi, enfisematici, con aia cardiaca parzialmente coperta. Cavità pleuriche asciutte; nella cavità pericardica sierosità giallastra in quantità un po' maggiore della normale.

Cuore leggermente dilatato nelle sue due cavità, di volume al disotto del normale; nessuna alterazione del pericardio viscerale, dell'endocardio, del muscolo cardiaco e degli apparecchi valvolari.

Aorta ipoplasica: misura cm. 5 di larghezza al suo inizio. Peso del cuore gm. 190.

Polmoni anemici. Nella parte inferiore del lobo superiore di destra bronco-polmonite tubercolare (un preparato fatto dall'essudato che infarciva i piccoli bronchi ha dimostrato una quantità notevole di bacilli di Koch). Le ghiandole dell'ilo del polmone destro sono ingrossate e sembrano anche esse invase dal processo tubercolare.

Fegato ingrandito, aumentato di consistenza, del peso di gm. 1175.

Milza ingrandita, di colore rosso-scuro, con grosso infarto anemico in corrispondenza del polo superiore; al taglio si dimostrano molto evidenti ed ingrossati i follicoli malpighiani. Peso gm. 630.

Le culture fatte, dopo morte, dalla polpa della milza e sia in brodo di carne che in agar hanno dato sviluppo ad una varietà di stafilococco bianco.

Pancreas di aspetto normale.

Stomaco: normale.

Intestino: modica iperplasia dei follicoli solitari e delle placche di Peyer.

Al collo non si rinvengono tracce di timo; la tiroide apparisce normale; si trova invece discreto numero di ghiandole ingorgate, molli, di colorito bianco-grigiastro e che al taglio si mostrano facilmente spappolabili e succose.

Midollo delle costole: rosso sbiadito.

Midollo diafisario (del femore): rosso sbiadito, un poco tendente al puriforme.

Reperto istologico. *Glandole linfatiche.* — Queste si presentano con aspetto pressochè normale con follicoli poco evidenti e con elementi cellulari rappresentati da linfociti piccoli di aspetto normale contenuti fra le maglie di un tessuto connettivo reticolato anch'esso di aspetto fisiologico. Rarissimo si rinviene qua e là qualche linfocita grande.

Midollo delle costole (Preparati per strisciamento colorati con eosina ed ematossilina). — Il reperto cellulare è quasi esclusivamente costituito da elementi mononucleati, in maggior parte mononucleati grandi ed i cui caratteri corrispondono a quelli dei grossi linfociti. Sono contenuti altresì linfociti piccoli, a nucleo più intensamente colorato che non quello dei linfociti grandi. Non si apprezzano affatto granulociti nè mono-nè polinucleati.

Le cellule ad emoglobina sono scarse per rispetto ai linfociti. Vi sono scarsi normoblasti, taluni con nucleo a cifra ad 8 e segmentato.

Lo studio dei tre casi surriferiti di leucemia acuta ci ha porto l'occasione ad una serie di considerazioni di non lieve interesse, che noi ci proponiamo di esporre qui con un determinato ordine.

La etiologia delle leucemie in genere e della leucemia acuta in ispecie, rappresenta lo scoglio principale contro cui si abbatte ogni nostra odierna cognizione su tale scabroso argomento. Tutte le cause capaci di suscitare un qualsiasi processo morboso sono state sospettate ed incriminate; ma nessuna di esse è stata potuta accertare come la indispensabile e come quella direttamente efficiente. Il quesito non è stato potuto sciogliere dalla clinica, non è stato risolto dalla medicina sperimentale, e questa, che pure ha gettato una viva luce su tanti processi morbosi e tante incognite ha potuto determinare, nulla ci ha detto di nuovo sulla natura ed ancora sulla patogenesi della leucemia.

Cosicchè è alla clinica che incombe anch'oggi il dovere d'investigare e di ricercare nel viluppo dei fatti, che a lei si presentano, qualche filo conduttore, qualche spiraglio di luce che porti alla verità: ed i fatti stessi, se attentamente raccolti, potranno esser fecondi di un qualche risultato, od almeno di un avanzamento nella cognizione del morbo di cui si discute.

Per altro la oscurità che regna sull'etiologia delle leucemie croniche ed acute, il fatto che si possono verificare in combinazione e, diciamo pure, in seguito di svariatissimi processi morbosi, danno ragione a quegli autori che non ammettono un agente specifico e determinato della leucemia, ma piuttosto uno stato leucemico, un'alterazione leucemica del sangue, provocata da svariati fattori, siano essi tossici, siano batterici, siano neoplasici.

Tali vedute si accordano con quelle di altri ricercatori che non concedono alla leucemia una dignità nosologica a sè; ma la considerano alterazione contingente che riflette uno stato speciale anatomico e funzionale degli organi emo- e linfopoietici, alterazione che può comparire in qualsi-

voglia processo, così come compare un qualsiasi altro disturbo, ad esempio, l'albuminuria.

Dunque, da un punto di vista generale l'etiologia delle leucemie si dibatte entro queste due ipotesi: o che si tratti di una malattia provocata da un vero e proprio agente specifico: o che s'abbia a fare con una alterazione degli organi emo- e linfopoietici, posta in atto da cause ed agenti diversissimi.

Per la prima ipotesi non esistono ancora fatti, che la giustifichino: le monadi vedute da Klebs, l'hemamoeba leukaemiae magna et parva di Löwit, gli ematozoari di Mannaberg non sono stati potuti scientificamente provare, nè confermare; così anche i risultati batteriologici ottenuti in vita e dopo morte, e sia dal sangue che dai diversi organi, sono stati troppo svariati ed incerti, perchè si possa accordare loro una certa fede. Ciò, per quel che riguarda la specificità infettiva della malattia.

Per quel che riguarda la specificità anatomica, vale a dire la dipendenza del processo da produzione iperplastica od eteroplastica di tessuto linfoide o mieloide, secondo la dottrina della specificità cellulare, noi non sapremmo sottoscrivere a tale ipotesi, appunto per lo svolgersi ed il decorrere delle leucemie acute, troppo somiglianti alle comuni malattie da infezione e non alle malattie neoplasiche.

Dunque per noi la prima ipotesi, si sostenga la specificità infettiva oppure l'anatomica, è la meno probabile e la meno fondata.

La seconda ipotesi, invece, della molteplicità delle cause capaci di provocare alterazioni leucemiche del sangue e degli organi emo- e linfopoietici ci sembra la più soddisfacente.

Per la leucemia acuta, si sono volute riconoscere delle cause predisponenti, accanto a probabili cause determinanti od occasionali; poichè cause determinanti essenziali, come dicemmo, non sono state ancora potute dimostrare.

Cause predisponenti sarebbero l'età, il sesso, le condizioni di vita ambiente.

La leucemia acuta si sviluppa a preferenza dai 10 ai 30 anni: ma non ne vanno esenti i bambini, nè le persone con età superiore ai 30 anni.

Dei nostri tre casi uno aveva 20 anni, l'altro 22 ed il terzo 47 anni.

Per riguardo al sesso la malattia è più frequente negli uomini che nelle donne; i nostri infermi erano tutti e tre uomini.

Quanto alle condizioni di vita ambiente è detto come la leucemia acuta si svolga a preferenza nei denutriti, nei sovraffaticati, in chi dimora in ambienti poco igienici.

A tale riguardo noi poniamo in rilievo che uno dei nostri infermi, il

primo, di professione fornaio, lavorava abitualmente di notte, mentre di giorno dormiva. Ora sapendo quant'influenza ha la luce del sole sulle diverse funzioni dell'organismo ed ancora sull'attività degli organi preposti all'emo-linfopoiesi, si potrebbe pensare nel nostro infermo ad una certa minorata resistenza degli organi suddetti, in modo che comparso in iscena un altro agente morbigeno, questi ha potuto meglio esplicare su di essi tutta la sua attività nociva. Del resto che la luce solare debba sicuramente avere qualche diretta influenza sugli organi emo- e linfopoietici, si può arguire dall'azione davvero portentosa, che i raggi X esercitano sulla milza, sul midollo delle ossa e sulle ghiandole linfatiche in casi di leucemia; e i raggi del sole contengono anch'essi i raggi X.

Tornando a discutere delle cause predisponenti alla leucemia acuta potremmo aggiungere che anche il luogo di dimora può influire sull'insorgenza della malattia; e ciò specialmente appoggiandoci ad una recentissima pubblicazione di Arnsperger della Clinica chirurgica di Heidelberg. Questo autore asserisce di aver osservato una vera epidemia di leucemia acuta, sviluppatasi nella valle dell'Euze, tra Pforzheim e Mühlacker, e la ragione dell'epidemia starebbe, secondo l'A. istesso, nella sede della località in vicinanza di un corso d'acqua. Peraltro anche da vari autori è detto come la leucemia acuta sia più frequente in taluni paesi che in altri. A Berlino, per esempio, non è ritenuta come tanto rara e non passa anno che nei singoli ospedali non se ne registri più di un caso. Secondo noi, ciò però dipende dal fatto che a Berlino, come in ogni altro centro di studi, la diagnosi di leucemia acuta viene errata meno facilmente che nei piccoli paesi, e quindi la frequenza della malattia non può esser stabilita solo in base ai casi finora constatati.

I tre casi offertisi alla nostra osservazione, sono occorsi in appena 7 mesi; ed anche nei nostri ospedali non passa anno che non si constatino casi indubbi di leucemia acuta.

Come cause predisponenti ed anche occasionali sono state invocate le malattie pregresse. Così, ad esempio, la leucemia acuta si è vista seguire all'influenza, al tifo, alla difterite, alla sifilide, alla malaria, ecc.

Quanto ai rapporti tra malaria e leucemia noi già ne discutemmo in una nostra antecedente pubblicazione; certo è che un nesso indissolubile fra malaria e leucemia, sia cronica che acuta, non è stato potuto dimostrare, quindi è probabile che la malaria abbia solo importanza come fattore predisponente. Come della malaria, così nulla di certo si può dire delle altre infezioni.

La sifilide è stata sospettata come capace in taluni soggetti di provocare affezioni leucemiche del sangue. Il secondo dei nostri infermi era stato infettato indubbiamente di lues molti anni prima che si manifestasse

la sindrome leucemica, si era curato e da circa 15 anni non aveva più sofferto alcun disturbo imputabile alla sifilide.

Un poco più complicati sono i rapporti tra talune infezioni acute da stafilococco o da streptococco e la leucemia acuta. Vale a dire nel maggior numero dei casi di leucemia acuta si può dimostrare la coesistenza di processi virulenti a carico di diversi organi, spesso veri processi setticoemici, con l'isolamento dal sangue o dalla milza di germi svariati. Ora questi processi sono semplicemente concomitanti, sono associazioni morbose, sono complicanze sopravvenienti in individui in cui la resistenza alle infezioni è di molto scemata, o piuttosto non sono essi i primi a provocare le speciali alterazioni degli organi emo- e linfopoietici ed il conseguente stato leucemico del sangue?

A questa domanda noi dichiariamo di non poter rispondere in modo deciso. Il certo si è che nella leucemia acuta si verificano frequentissimamente stomatiti, angine necrotiche, necrosi dell'osso mascellare, broncopolmoniti acutissime emorragiche e cancrenose, ecc., e che in qualche caso (caso di Stewart) quando tali alterazioni sono comparse in scena, non si aveva uno stato leucemico del sangue; la leucemia si è stabilita dopo, quindi a giudicare da questi casi e per l'ordine cronologico di comparsa dei singoli disturbi, si dovrebbe dire che la leucemia acuta è strettamente collegata all'affezione virulenta della bocca, della retrobocca, dei polmoni, ecc., e perciò dipendente da tale affezione.

Nei nostri tre casi noi non abbiamo potuto sorprendere l'inizio della malattia. In tutti e tre si ebbero alterazioni gravissime delle tonsille e della mucosa della bocca (angina e stomatite cangrenosa); nel primo si verificò inoltre necrosi del mascellare superiore e dell'inferiore; nel secondo bronco-polmonite emorragica e cangrenosa. Nei primi due casi non furono praticate indagini batteriologiche, volte a stabilire se nel sangue circolante e nei singoli organi esistessero batteri e quale fosse la varietà di questi. Nel terzo caso fu posta in rilievo la esistenza di due infezioni, ambedue acute: l'una tubercolare sotto le parvenze di una bronco-polmonite tubercolare acuta, l'altra stafilococcica: questa ci si appalesò per la presenza nella milza di una varietà di stafilococco bianco, isolato dopo morte. La coesistenza di queste due infezioni nel nostro infermo può avere una certa importanza nel senso che dall'associazione batterica virulenta può esser risultato uno speciale stimolo tossico o corpuscolato per gli organi emo- e linfopoietici e da tale stimolo siano dipese le lesioni ed i sintomi della leucemia acuta.

Tali fatti, come altri congeneri della letteratura e che qui per amore di brevità stimiamo inutile di riferire, ci pongono di nuovo il quesito se la leucemia acuta si debba considerare come di origine infettiva oppur no.

Al principio di questa nostra discussione noi mettemmo in dubbio, anzi negammo la specificità infettiva della malattia; non negammo però l'origine infettiva di essa, anzi dai fatti citati ci sembra molto verosimile che la leucemia acuta si possa mettere in rapporto di talune malattie da infezione, le quali potrebbero, per circostanze diverse e mal precisabili, provocare le gravissime alterazioni d'ordine leucemico degli organi emo- e linfopoietici e del sangue; quindi al più origine infettiva della malattia, da agenti infettivi svariati, non specificità infettiva.

Venendo ora a dire circa la sintomatologia, il decorso e la durata della leucemia acuta, rileviamo subito che ciò che ha valso a questa malattia un posto a sè nella classificazione delle affezioni del sangue sono state, oltre al decorso, talune particolarità sintomatologiche e taluni gruppi di sintomi che dànno alla malattia istessa speciale e caratteristica fisionomia. Accenniamo ora in ordine a questi diversi disturbi col proposito d'intrattenerci un po' più su quelli legati alla turbata funzionalità ed alle alterazioni degli organi emo- e linfopoietici.

La leucemia acuta, che ha nel suo insieme tutte le parvenze di una grave malattia da infezione, è essenzialmente caratterizzata da una sindrome emorragipara, da disturbi riferibili ad alterazioni degli organi proposti all'emolinfopoiesi e dalle frequenti alterazioni d'ordine infiammatorio e cangrenoso della mucosa della bocca, delle tonsille e talvolta delle ossa mascellari. A seconda dell'aggrupparsi e del predominare di questi diversi disturbi sono state proposte delle varietà cliniche; così Gilbert e Weil hanno voluto distinguere una forma tipica, una forma emorragica, in cui predomina la sindrome emorragipara, una forma pseudo-scorbutica in cui le lesioni gengivali sono molto accentuate.

Per la sindrome emorragipara si ha precoce comparsa di emorragie multiple, talora imponenti, della cute, delle sierose e delle varie mucose. Frequenti e difficilmente frenabili sono le emorragie gengivali, le quali poi spesso conducono a quelle alterazioni regressive necrotiche della mucosa istessa e delle quali accennammo avanti. Nei nostri tre casi si sono avute emorragie, ma non imponenti: si è trattato di epistassi discrete e di emorragie cutanee, sotto forma di petecchie.

Quanto ai disturbi riferibili ad alterazioni degli organi emo- e linfopoietici, rileviamo subito che l'apparato ghiandolare nella leucemia acuta si comporta abitualmente come nella leucemia cronica; vale a dire frequentissimamente si hanno tumefazioni ganglionari multiple, che per lo più compaiono nelle zone occupate normalmente da gangli linfatici, come ad esempio, il collo, le regioni ascellari, epitrocleari, inguinali. Non ne vanno esenti i gruppi ganglionari siti nelle cavità del mediastino e dell'addome. Però una distinzione da farsi fra le forme croniche ed acute della leucemia è che nelle

ultime le tumefazioni ganglionari sono per lo più appena accennate; e che talora sono tumefatte e dolenti solo le ghiandole del collo in rapporto delle gravi alterazioni infiammatorie della bocca e della retrobocca.

Sono altresì segnalati casi in cui mancava ogni tumefazione di gangli linfatici. Così, ad esempio, i casi di Dennig e di Reed (leucemie acute linfocitiche). Nelle così dette leucemie acute mielogeniche (Billings e Capps) o meglio mielocitiche (Elder e Fowler) le ghiandole linfatiche non erano cospicuamente, nè costantemente tumefatte.

Così nei casi di Thomson ed Ewing, di Michaelis, di Elder e Fowler, di Mattirolo, le ghiandole erano del tutto normali; nei casi di Grawitz e di Billings e Capps erano modicamente ingorgate solo le glandole del gruppo cervicale. Anche nel caso di Hirschfeld ed Alexander erano ingrossate solo le glandole del gruppo cervicale, però alcune di queste erano grandi quanto un uovo di piccione; nel caso di Van der Wey erano modicamente ingrandite le cervicali, le sottomascellari, le inguinali; nei due casi di Ewing erano tutte le ghiandole modicamente ingorgate. Da ciò appare che le tumefazioni ganglionari anche nella così detta leucemia acuta mielogenica o mielocitica non hanno alcun comportamento determinato.

Anche nei nostri tre infermi la tumefazione delle ghiandole linfatiche non occupava un posto importante tra i diversi sintomi da noi raccolti. Infatti nel primo caso si aveva una pleiade di gangli di varia grandezza, da una lente ad un fagiuolo, nelle regioni cervicali, ascellari, epitrocleari, inguinali; nel secondo caso invece, se si eccettua un ganglio grande e dolente che si palpava nella regione sottomascellare sinistra (dal lato dove esistevano le maggiori alterazioni delle tonsille) e qualche altro ganglio piccolo, non avente speciale importanza, nella regione inguino-crurale a destra, l'apparato linfo-glandolare si poteva dire normale. Infine nel terzo caso i gangli al collo e all'inguine erano bastantemente ingorgati, della grandezza di una nocciuola circa.

Non è nostra intenzione di discutere in questo punto quale importanza abbiano le tumefazioni ghiandolari in rapporto alla forma clinica ed ematologica della leucemia acuta. Noi siamo d'avviso che tali gangli possano esser presenti, come possano mancare tanto nelle forme linfocitiche che nelle mielocitiche e che dal comportamento dell'apparato ghiandolare, almeno come ci è dato giudicare dall'apparenza esterna e grossolana di esso, non è possibile emettere un giudizio sulla varietà clinica o per meglio dire ematologica della malattia.

Dalle ghiandole linfatiche passando a discutere del tumore splenico, possiamo dire che questo non manca quasi mai nelle forme acute di leucemia. Le osservazioni di Dennig e di Mattirolo farebbero eccezione ai molti altri casi pubblicati, in quanto che sembra che in quelli il tumore

splenico mancasse. Però questa eccezione non infirma la regola, ed il tumore splenico esiste nella leucemia acuta, sia essa linfocitica o sia mielocitica. L'ingrandimento della milza non è molto cospicuo, nè raggiunge mai quelle enormi dimensioni, che si verificano per la leucemia cronica; spesse volte si palpa appena due o tre centimetri al disotto dell'arcata costale.

Abbiamo voluto fare un confronto se nelle forme così dette mielocitiche e nelle linfocitiche il tumore splenico si comporti in differente modo. Abbiamo trovato che non esiste, basandoci sui casi esistenti nella letteratura, alcun rapporto costante tra formula ematologica e tumore splenico, cosicchè questo ha valore eguale per ogni forma e varietà di leucemia acuta.

In tutti e tre i nostri infermi si aveva discreto tumore di milza.

Accanto alla tumefazione delle ghiandole linfatiche e del tumore di milza v'è da considerare la dolenzia spontanea e provocata delle ossa, specie delle diafisi d·lle ossa lunghe e piatte (costole e sterno). Tale dolenzia non faceva difetto in due dei nostri casi; nel terzo la indagine non fu potuta espletare per il grave stato dell'infermo.

Anche in molte altre osservazioni, esistenti nella letteratura, troviamo notata questa dolenzia spontanea e provocata dello sterno, delle costole, degli omeri, dei femori, delle tibie. Un caso descritto da Turck, di linfocitemia acuta, s'iniziò appunto con dolore intenso spontaneo in una delle tibie.

Il reperto ematologico rappresenta il caposaldo della diagnosi di leucemia. Nella leucemia acuta Fränkel sostenne che la formula ematologica fosse sempre la stessa e quindi caratteristica di tale malattia. Detta formula, quale la descrisse Fränkel nella sua prima memoria, sarebbe così costituita: diminuzione dei globuli rossi talvolta significante (anche al disotto di un milione per mmc.), diminuzione dell'emoglobina, aumento del valore globulare, poichilocitosi, talora comparsa di scarsi globuli rossi nucleati (normoblasti), aumento notevole di globuli bianchi. L'aumento è esclusivo degli elementi mononucleati e specie dei linfociti (sia della varietà grande che della varietà piccola). Tale linfocitemia caratterizzerebbe appunto la formula ematologica della leucemia acuta. Mancano i granulociti mononucleari, i polinucleati eosinofili, i basofili e non v'è aumento di polinucleati neutrofili.

Ehrlich e Lazarus non si dichiararono d'accordo col Fränkel circa la speciale formula ematologica della leucemia acuta, in quanto che la stessa formula si può verificare nelle leucemie croniche linfocitiche. Fränkel allora si corresse dicendo che la formula linfocitica era caratteristica se coincideva con inizio improvviso della malattia e con disturbi gravi, quali le emorragie e la stomatite.

Più tardi però, accanto alle leucemie linfocitiche, vennero descritte delle leucemie acute mielocitiche; così che la formula, ritenuta per caratteri-

stica dal Fränkel, perdè ogni suo speciale valore diagnostico per rispetto alla leucemia acuta.

Frattanto prima di procedere oltre nella discussione di tale formula ematologica è necessario fermarsi per chiarire e per discutere taluni punti controversi circa i rapporti intercedenti tra i vari elementi figurati del sangue e la classificazione ematologica delle leucemie.

Quando la tecnica istologica del sangue non era così progredita com'è oggi, cioè prima delle scoperte di Ehrlich, la classificazione delle leucemie era essenzialmente clinica ed anatomo-patologica, ed il reperto del sangue era armonizzato con tali varietà cliniche; così si distingueva una forma ghiandolare, una forma midollare, una forma splenica, una amigdalica, una cutanea, intestinale, ecc., a seconda che le alterazioni colpivano a preferenza l'uno o l'altro degli organi citati. Al reperto del sangue si accordava importanza solo per l'aumento numerico delle cellule bianche ed esso non serviva di base a nessuna classificazione.

Una teoria che risale al 1878, basata sugli studi del nostro Bizzozzero, circa la struttura e la funzionalità del midollo delle ossa, e validamente sostenuta dal Neumann, fu la così detta teoria midollare: « Jede Leukaemie ist unmittelbar myelogenen Ursprungs ».

Con le scoperte dell'Ehrlich la classificazione delle leucemie subisce una grande trasformazione ed il reperto ematologico, che prima veniva invocato come sintoma essenziale, ma generico, della malattia, diviene base di questa nuova classificazione.

Ehrlich distingue nel sangue due gruppi di elementi appartenenti a due tessuti diversi: il linfoide ed il mieloide. Ora a seconda che nel sangue circolante si rinvengono in prevalenza ed abnormemente proliferati elementi dell'un tessuto o dell'altro, si hanno le due forme fondamentali della leucemia, la linfoide e la mieloide. Accanto a queste due forme fondamentali si aveva una forma mista. Però quando si vollero cercare le rispondenze anatomiche degli speciali reperti ematologici, si vide che la classificazione proposta dall'Ehrlich non era sufficientemente esatta o per lo meno non era bastevole a contenere e ad interpretare tutti i casi che man mano si venivano raccogliendo nella letteratura sotto la denominazione di leucemie linfatiche e mielogene.

Ehrlich cercò di dare alla sua classificazione ematologica delle leucemie una base anatomica ed affermò che nelle leucemie linfatiche le alterazioni prime erano a carico delle ghiandole, indi seguiva l'invasione degli elementi linfatici, abnormemente proliferati, nel torrente circolatorio (da cui la leucemia linfatica) ed in terzo tempo si potevano anche avere alterazioni contingenti del midollo delle ossa.

Nella leucemia mielogena invece le alterazioni prime erano a carico

del midollo, indi seguivano le modificazioni del sangue ed in terzo tempo si potevano avere alterazioni contingenti mieloidi delle ghiandole linfatiche.

Questa classificazione di Ehrlich non è stata accettata da tutti gli autori e ripetiamo non riesce a raccogliere in sè tutti i casi sin qui pubblicati di leucemia. Così sono state pubblicate osservazioni di leucemia linfatica in cui mancava ogni alterazione delle ghiandole linfatiche e solo vi erano alterazioni del midollo delle ossa. Questi casi sono stati interpretati nel senso che la proliferazione abnorme avviene esclusivamente a carico del tessuto linfoide del midollo delle ossa, e che questa proliferazione è da per sè bastevole a determinare uno stato leucemico del sangue (leucemia linfatica), senza che necessariamente siano partecipi al processo le ghiandole linfatiche.

Pinkus, accettando la classificazione di Ehrlich, cioè ammettendo la divisione delle leucemie in linfoidi e mieloidi, concede per le leucemie linfoidi la possibilità di originarsi primitivamente da alterazioni linfadenoidi del midollo delle ossa, senza alterazione delle ghiandole linfatiche, ma ciò, secondo il detto autore, rappresenterebbe l'eccezione, laddove di regola le alterazioni primitive nella leucemia linfatica sono sempre a carico delle ghiandole linfatiche.

(Continua)

II.

R. Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Ettore Marchiafava

L'azione dei raggi Roentgen sulla leucocitosi sperimentale

per il dottor GUIDO BRIGANTE-COLONNA.

Dopochè l'americano Senn nel 1903 pubblicò i risultati veramente sorprendenti ottenuti mediante applicazioni radioterapiche in un caso di leucemia splenomidollare, grande è stato l'interesse che per questo argomento hanno avuto medici e scienziati. Il suddetto autore per primo notò che mediante le applicazioni di raggi Roentgen in un leucemico, si ottiene una notevole diminuzione del tumore di milza, una fortissima diminuzione nel numero dei leucociti fino a raggiungere il numero normale, e un miglioramento nelle condizioni generali del paziente.

Questo metodo curativo venne ben presto applicato con successo in numerosi altri casi di leucemia splenomidollare e linfatica, tanto che venendo da quell'epoca fino ad oggi, sarebbe difficile enumerare tutti i casi di leucemia trattati con i raggi Roentgen. È però del massimo interesse constatare che, a parte le idee disparate che corrono fra i diversi autori sulla possibilità di una guarigione stabile e definitiva mediante questo trattamento, tutti, tolta qualche rara eccezione, hanno riscontrato in seguito alla cura radioterapica, miglioramento dello stato generale, diminuzione dei corpuscoli bianchi, aumento dei rossi, diminuzione o scomparsa del tumore di milza.

Attratti dall'interesse dall'argomento ci proponemmo di vedere se nelle leucocitosi prodotte sperimentalmente, i raggi X avessero sui leucociti quel potere che mostrano sul sangue leucemico; e a questo proposito noi abbiamo fatto tre serie di esperienze sopra i cani:

1° applicazione di raggi X su cani in condizioni normali;

2° applicazioni continuate di raggi X, prima che si stabilisse la leucocitosi, su cani ai quali erano state praticate iniezioni di olio essenziale di trementina;

3° applicazioni fatte ad intervalli su cani preparati nello stesso modo, e nei quali la leucocitosi erasi già stabilita.

Noi cercammo, per ottenere una maggiore omogeneità nei risultati, di sperimentare sempre su cani dello stesso peso, della stessa età e della stessa razza, tenuti in identiche condizioni di vita. L'esposizione di questi animali all'azione dei raggi X durava una quindicina di minuti, e la regione costantemente esposta era quella della milza; avevamo però cura di dare una disposizione tale agli animali che venissero contemporaneamente irradiate, per quanto lateralmente, le ossa lunghe del treno anteriore e posteriore. E siccome producemmo sempre l'ascesso in corrispondenza della regione splenica, così questo veniva direttamente esposto all'azione dei raggi X.

In tali condizioni di cose l'esposizione si protraeva, finchè la pastiglia di prova segnava 4 ½ unità H misurate con l'apparecchio di Holzknecht recentissimamente da lui stesso modificato. Per la produzione dei raggi Roentgen adoperammo l'apparecchio fabbricato dal Gaiffe sotto la direzione del prof. D'Arsonval; il tubo di Crookes era semi-molle (secondo la divisione di Kienboeck), la distanza dell'animale dal tubo di 12 centimetri (*). Per la conta dei globuli bianchi si aspirava il sangue direttamente da una ferita prodotta nel lato interno dell'orecchio; avemmo cura di fare ogni volta il taglio a distanza dai precedenti perchè un possibile stato infiammatorio di questi non alterasse il numero dei leucociti.

Serie I. — Nella prima serie di esperienze fatte su due cani dello stesso peso età e razza, tenuti nelle medesime condizioni di vita e nei quali non fu prodotta la leucocitosi, come risulta dalla grafica I, si vede che il quantitativo normale

(*) Tutti gli apparecchi che servirono per queste esperienze ci furono gentilmente concessi dall'Istituto medico di cure fisiche.

dei leucociti circolanti nella massa del sangue è stato poco o nulla modificato dai raggi X.

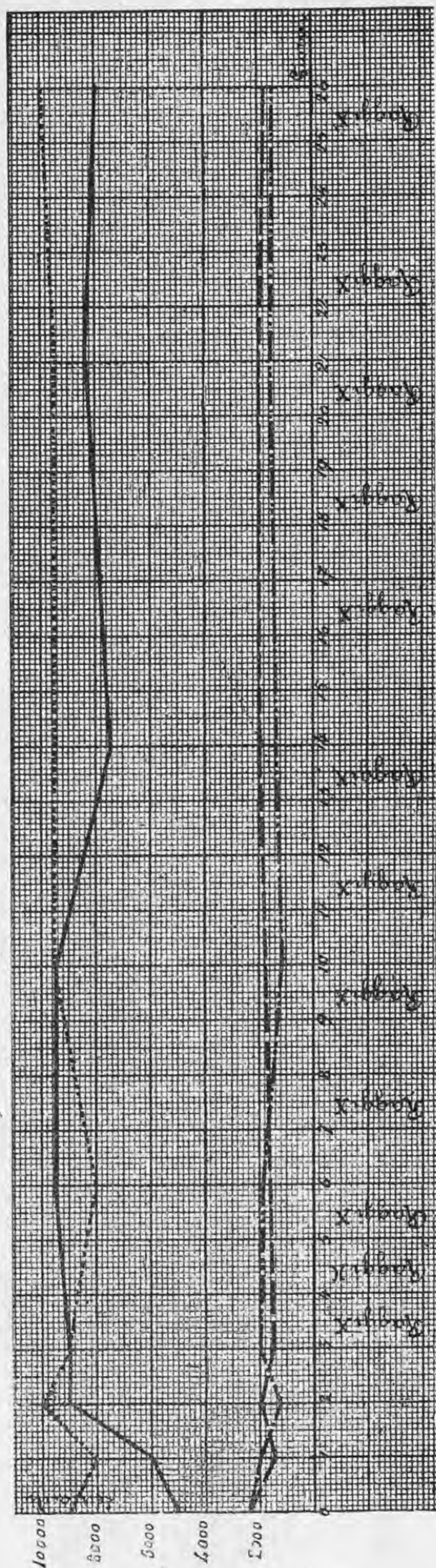



FIG. 1.

SERIE II. — In questa seconda serie di esperienze noi ci proponemmo di vedere se i raggi X riescono ad impedire che la leucocitosi si formi. Le applicazioni radioterapiche vennero perciò iniziate prima che si fosse stabilita la leucocitosi.

Noi crediamo che i risultati ottenuti, come risulta dalla grafica II, siano di un grande interesse quando si mettano in rapporto con i risultati ottenuti dall'applicazione dei raggi X nel sangue dei leucemici. Dai nostri studi risulta che anche nella leucocitosi sperimentale i raggi X esplicano la loro azione, in quanto che riescono, se praticati in tempo, ad impedire che dopo la formazione dell'ascesso, si produca la leucocitosi.

In questa grafica, infatti, si vede che mentre nell'animale di controllo, al quale non furono applicati i raggi X, pochi giorni dopo l'iniezione di olio essenziale di trementina si avevano 28,000 polinucleati neutrofili, nel cane sottoposto ai raggi X la leucocitosi non salì che a 10,500. E mentre nell'animale di controllo il numero dei leucociti discese lentamente, sicchè dopo 20 giorni era tornato al normale, nel cane sottoposto ai raggi X il numero, già il giorno seguente alla prima applicazione, tornò al normale, per discendere 10 giorni dopo a un minimo di 4,000 e mantenersi poi con leggere oscillazioni sempre al disotto del normale.

La grafica III non segna che la prima fase del decorso dell'esperienza, perchè quando il cane di controllo giunse all'acme della leucocitosi fu ucciso insieme con il compagno per poterne studiare gli organi interni.

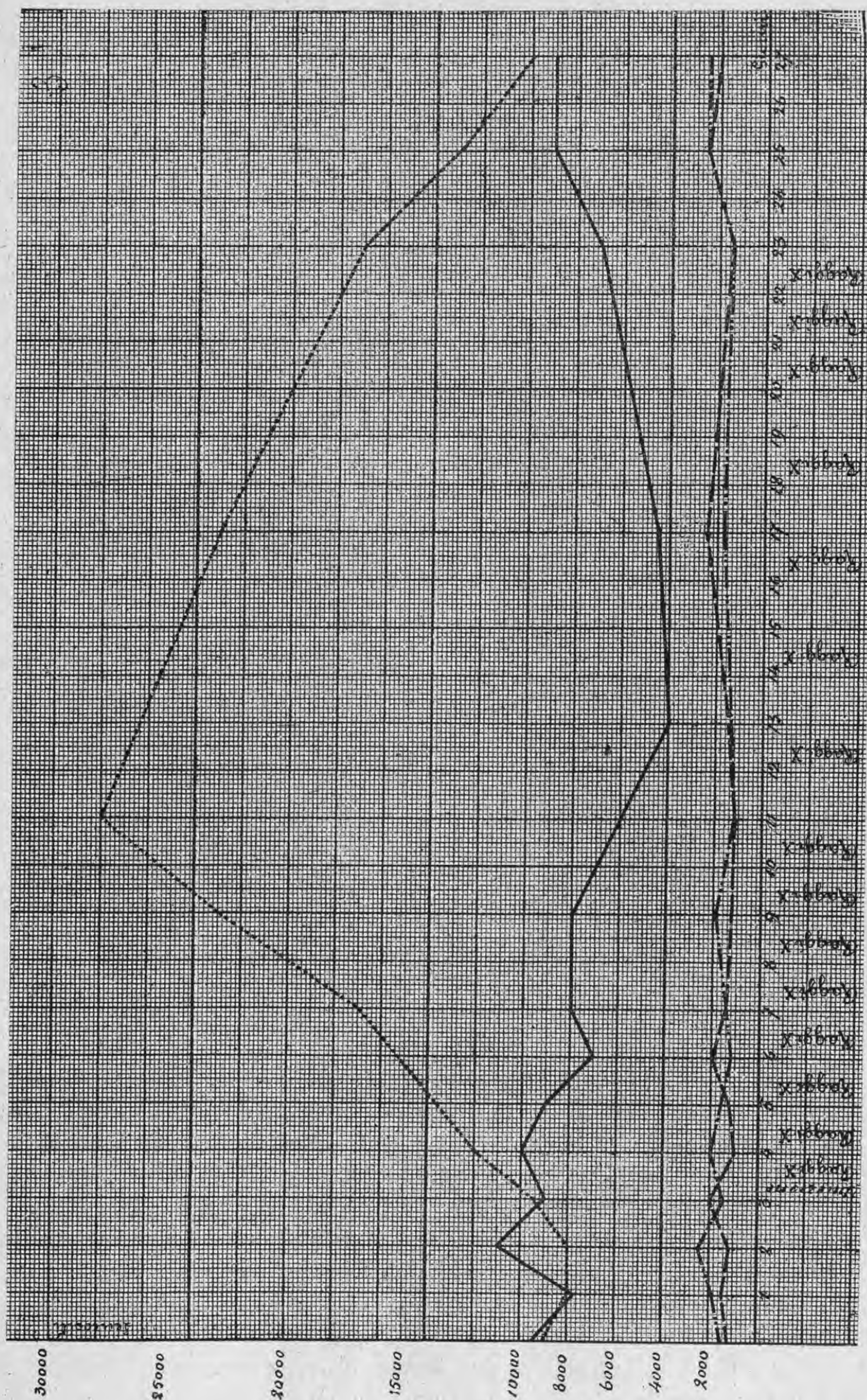



Fig. 2.

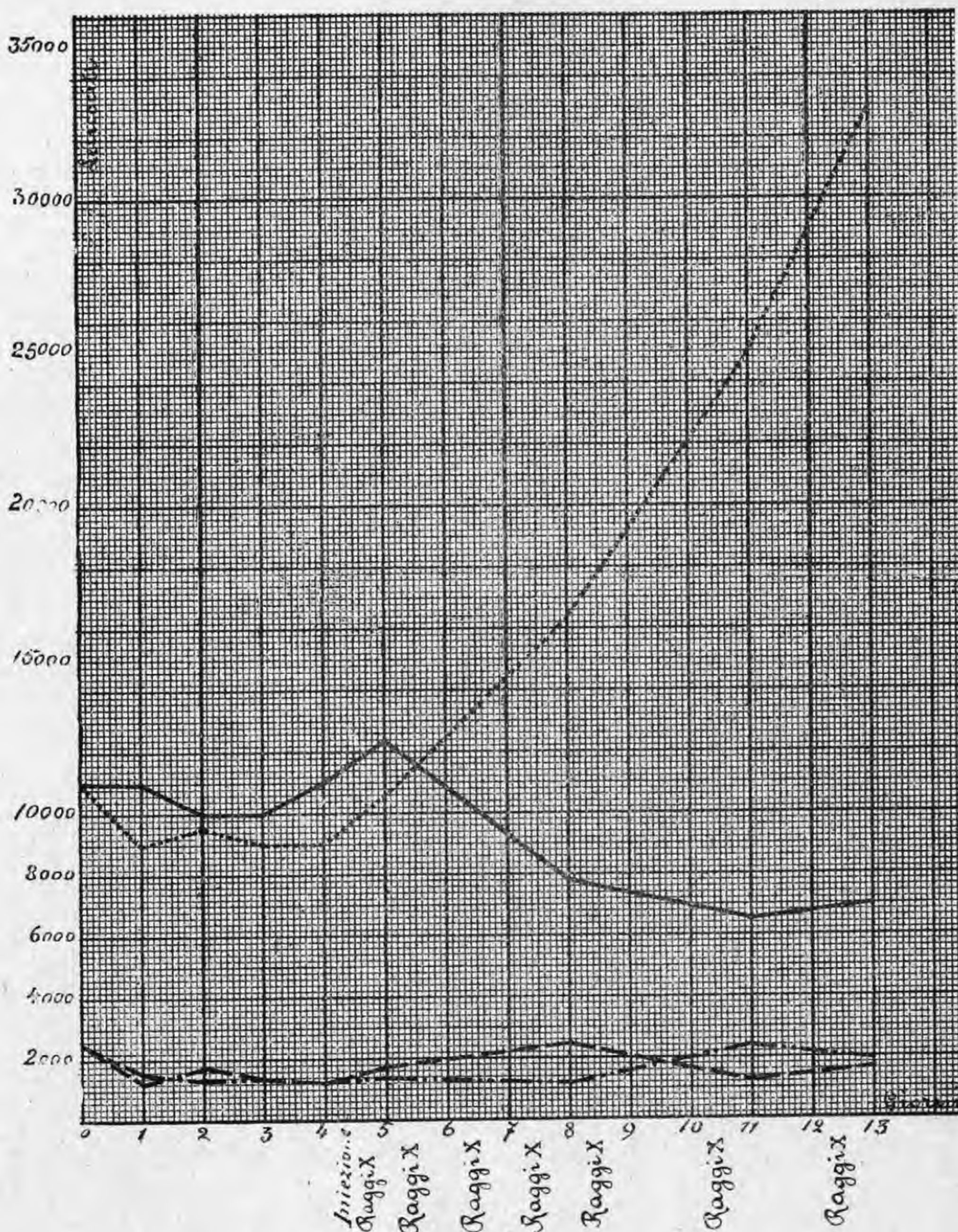



Fig. 3.

Serie III. — Nella terza serie noi ci proponemmo di studiare l'azione dei raggi X in animali nei quali la leucocitosi era già stabilita, e nello stesso tempo di vedere in qual modo si comportasse il quantitativo dei leucociti nel sangue di un cane al quale venivano ad intervalli sospese le applicazioni radioterapiche e ad intervalli riprese. I risultati sono riportati nella grafica IV. Da essa risulta che i raggi X hanno il potere di abbassare il numero dei leucociti anche quando la leucocitosi è nel suo acme, mostrando a questo proposito un'azione pronta, energica e sicura. Dalle nostre esperienze risulterebbe che quest'azione esplicata dai raggi X non è sui cani affatto duratura, perchè è bastato un sol giorno di sospensione per vedere di nuovo immediatamente riaumentare il numero dei leucociti nel sangue circolante, mentre d'altro canto è

stata sufficiente una sola nuova applicazione per vederli nuovamente diminuire.

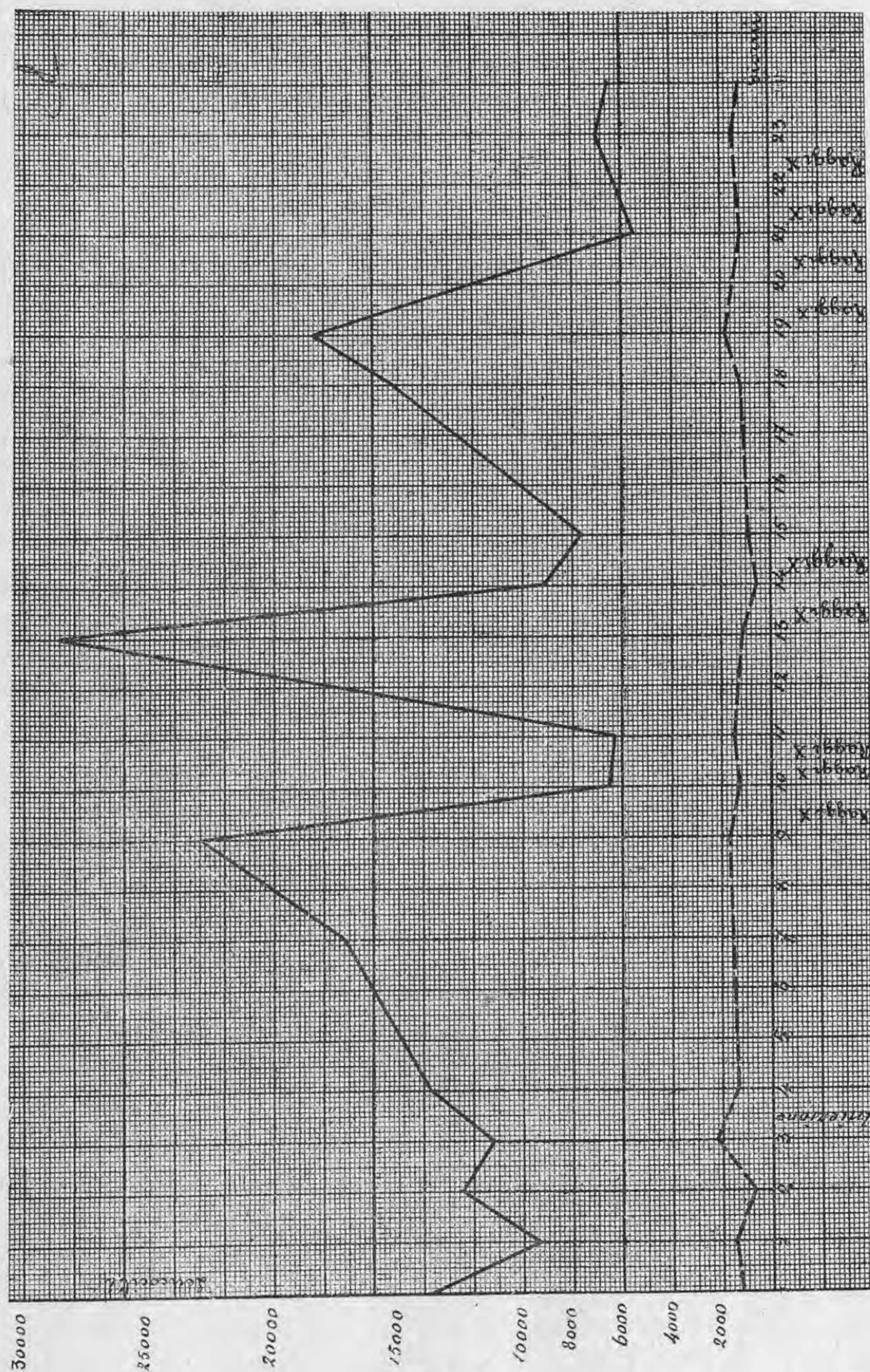



FIG. 4.

Per la mancanza di spazio non abbiamo riportato che una grafica per esperienza, ma il numero delle osservazioni fu grandissimo per cui i risultati ottenuti furono più volte controllati.

In tutte queste esperienze noi avemmo cura di numerare i polinucleati e i mononucleati, e abbiamo visto che il quantitativo dei mononucleati rimane pressochè costante, mentre tutte le variazioni numeriche sono a carico dei polinucleati.

L'esame macroscopico e microscopico degli organi (milza, fegato, midollo osseo) dei cani della 2ª serie non rivelò lesione di sorta.

Crediamo che dalle esperienze riportate risulti chiaramente il potere che i raggi X hanno di produrre una diminuzione nel numero dei leucociti, anche nella leucocitosi sperimentale.

Sarebbe importante studiare il meccanismo di questo potere dei raggi X, cosa che ci proponiamo di fare in un lavoro di prossima pubblicazione.

Spiegazione dei segni delle grafiche I, II, III.

Cane sottoposto ai raggi X: Polinucleati ———————; Mononucleati — — — —

Cane di controllo . . . . .: Polinucleati - - - - - - - - -; Mononucleati —-—-—-·

Spiegazione dei segni della grafica IV.

Polinucleati ———————; Mononucleati — — — —

III.

ISTITUTO DI MEDICINA LEGALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA
diretto dal prof. G. FILOMUSI-GUELFI

Sui reattivi per l'emocromogeno

per il dott. ANGELO DE DOMINICIS, assistente.

Di recente, sempre servendomi dei reattivi già da tempo proposti dal Donogàny (piridina e solfuro d'ammonio), ho riferito come sia facile la constatazione della maggiore sensibilità dello spettro dell'emocromogeno in confronto di quello dell'ossiemoglobina, venendo così anche ad additare una speciale applicazione medico-legale per l'esame che cadesse su queste soluzioni non chiaramente sufficienti o insufficienti.

Ma ciò che più interessa è la nuova dimostrazione del fatto, che la preferenza da noi accordata alla ricerca spettrale dell'emocromogeno, riposa su di una conoscenza fisiologica dalla quale non si può prescindere, e che viene ad essere il migliore fondamento della più larga applicazione e dell'importanza assegnata alla prova.

Dopo di ciò presentemente ci rivolgiamo la domanda quale sia il posto di altri reattivi per ottenere l'emocromogeno di fronte a quelli da noi usati. E poichè a prima vista potrebbe sembrare che esista incompatibilità tra la questione oggi propostaci e i risultati già conseguiti, così farò notare come questi si siano in genere dimostrati legati ad un complesso di fatti, nel quale la parità di un solo elemento potrebbe essere affatto trascurabile. E per quanto sia ben noto che coi reattivi da noi usati, a differenza degli altri, facilmente si produce l'emocromogeno cristallizzato, separandolo quindi verosimilmente nel modo migliore, e benchè la preferenza dal punto di vista medico-legale scaturisse dalle ricerche comparative nelle speciali condizioni, tuttavia credo non pertanto, che l'esatta determinazione del posto che spetta ai vari e più comuni reattivi per ottenere lo spettro dell'emocromogeno, possa essere ancora particolare degno d'interesse, tanto più che non solo

dopo la non recente proposta dei reattivi del Donogàny, ma anche dopo qualche mia ricerca in proposito, si studiò ancora l'emocromogeno valendosi di altri reagenti, il che rilevo perchè potrebbe far pensare che quanto comunicavo precedentemente non sia stato in modo assoluto convincente, e che vi sia bisogno di nuovamente insistervi.

*
* *

I reattivi che voglio prendere in esame, confrontandoli colla piridina e il solfuro d'ammonio, sono la soluzione acquosa di potassa caustica al terzo e il solfuro d'ammonio (quest'ultimo talvolta non necessario) e la soluzione acquosa satura di cianuro di potassio e il solfuro d'ammonio, appunto perchè questi sono i reagenti più usati per lo addietro e che fanno anche il giro dei comuni trattati. Va subito peraltro avvertito che colla soluzione di cianuro di potassio e il solfuro d'ammonio si ottiene uno spettro speciale, ben distinto per alcune particolarità, ammettendosi oggi un cianoemocromogeno; il quale è sempre pur tuttavia una sensibile e caratteristica dimostrazione del pigmento sanguigno.

Servendosi della liscivia di potassa si può disciogliere sangue essiccato a freddo, oppure portando all'ebollizione la soluzione, il che facilita il compito. Per azione della potassa caustica si può in primo tempo osservare lo spettro dell'ematina alcalina e poi quello dell'emocromogeno, talvolta si ottiene anche uno spettro misto, per cui, avverto incidentalmente, sono consigliabili per l'osservazione e lo studio dello spettro dell'ematina alcalina le soluzioni alcooliche o idroalcooliche di potassa caustica, le quali presentano sempre questo solo spettro. In ogni caso poi l'aggiunta di solfuro d'ammonio fa comparire le bande dell'emocromogeno.

Ottenuta una soluzione sanguigna in liscivia di potassa, questa veniva variamente diluita fino a debole concentrazione con altra liscivia di potassa. Aggiunto solfuro d'ammonio si dava il caso che si presentasse debole la sola prima banda dello spettro dell'emocromogeno o che neppur questa fosse visibile. L'aggiunta in questa stessa soluzione di qualche goccia di piridina, con un'aggiunta eccessiva si ha scuotendo notevole intorbidamento, lascia osservare, che dove già apparivano contrassegni spettrali, questi si fanno più spiccati e dove nulla appariva se ne può anche percepire qualche lieve. Va avvertito che di pari passo con questi fatti procedono anche le stesse modificazioni cromatiche delle soluzioni, che dopo l'aggiunta della piridina assumono colore più bello e intenso; talvolta, per le soluzioni molto diluite, solo dopo l'aggiunta della piridina, si osserva un lieve riflesso roseo.

Il modo però più semplice per constatare il fatto che la piridina rende più sensibile lo spettro dell'emocromogeno, consiste nel rendere insufficienti

deboli soluzioni (in liscivia di potassa e addizionate di solfuro d'ammonio) coll'allargare la fessura spettrale, e dopo aggiungere qualche goccia di piridina.

Analogamente si procede per l'esame colle soluzioni di cianuro di potassio. Qui va avvertito però che colle soluzioni molto deboli si può ottenere risultato apparentemente contrario, occorrendo dopo l'aggiunta della piridina anche quella di nuovo solfuro d'ammonio e di passare rapidamente all'osservazione.

Il risultato per il cianoemocromogeno è affatto simile a quello ottenuto per l'emocromogeno, prodotto per mezzo della liscivia di potassa e del solfuro d'ammonio, avendosi per aggiunta della piridina una più sensibile dimostrazione. Speciale rilievo merita poi il fatto che la piridina fà scomparire lo spettro del cianoemocromogeno e fà comparire quello dell'emocromogeno.

Noi possiamo dunque senza dubbio ritenere che la piridina e il solfuro d'ammonio siano i reattivi coi quali è possibile ottenere più sensibilmente lo spettro dell'emocromogeno.

Nella ricerca microspettroscopica dell'emocromogeno, compita direttamento sulle tracce di sangue in esame, come è generalmente possibile, è vantaggio altresì della piridina il suo notevole e rapido potere di penetrazione e rischiarante. Inoltre colla piridina e il solfuro d'ammonio è possibile bene spesso prontamente e facilmente ottenere anche i cristalli di emo. cromogeno sulla stessa via dell'esame microspettroscopico, e va ancora specialmente rilevato che, sempre meglio con questi reattivi, si ottiene anche una reazione cromatica costituita dal colore rosso porpora dell'emocromogeno, certamente più caratteristica di ogni altra, e che assume prontamente una speciale evidenza.

Io non posso a meno di cercare una verosimile interpretazione per tutti questi fatti, naturale parmi nell'ammissione che la piridina possegga una speciale affinità per la materia colorante del sangue.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELL'UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. BACCELLI

Emorragie meningee spontanee

Studio del prof. **VITTORIO ASCOLI**
incaricato di malattie della nutrizione e primario degli ospedali.

(Continuazione e fine, vedi fascicolo 12 del 1905).

CASO III. — C... T..., d'anni 57, coniugato con prole. Nulla d'importante dal lato ereditario. Bevitore modico; fumatore non strenuo: di abitudini assai regolari in tutta la sua vita.

Lavoro intenso e prolungato, specie in materia di contabilità.

Non malattie d'infezione di alcun genere.

Da circa un anno era alquanto deperito nello stato generale, e resisteva meno al lavoro.

Poche ore dopo il lauto pranzo della Pasqua, si coricò in ottime condizioni. Verso la mezzanotte volle compiere il coito coniugale; durante l'atto stesso improvvisamente cadde rovescio sul letto emettendo un grido di spavento ed accusando fortissimo dolore alla nuca.

Subito perdette la coscienza. Il medico intelligente ed esperto che fu chiamato d'urgenza e lo visitò circa mezz'ora dopo l'attacco, lo rinvenne in stato d'abbandono sul letto, pallidissimo, con polso piccolo, molle e raro. Temperatura 36.7. Il paziente aveva ricuperato quasi del tutto la coscienza; rispondeva, benchè con un certo ritardo e con grande senso di stanchezza, alle domande del medico. I parenti dell'infermo asseriscono che nell'attacco vi fosse un tremito nella palpebra e nell'occhio sinistro. Detto fenomeno non fu riscontrato dal medico. Nè, essendo la prima volta ch'ei vedeva l'infermo, potè pronunziarsi sopra un lieve impaccio e un'alterazione dell'intonazione della voce che i parenti notarono dopo l'attacco e che si ridusse, secondo loro, ad un grado minimo nel breve spazio di tempo passato fino alla visita del medico.

Egli notò persistente e forte dolore alla cervice. Non rinvenne disturbi di motilità, nè di sensibilità in alcuna parte del corpo: i riflessi rotulei gli parvero leggermente aumentati.

Il medico prescrisse riposo assoluto a letto, compresse ghiacciate alla nuca e praticò una iniezione di caffeina (20 centigm.).

Tornò a rivedere il T... la mattina dopo. L'infermo aveva avuto fino alle prime ore del mattino vomito copioso e insistente prima del contenuto gastrico e di quanto veniva ingerendo, e finalmente vomito soltanto bilioso.

Le condizioni generali erano assai migliorate: la coscienza perfetta, polso meno molle e di frequenza normale, non aumento di temperatura. L'infermo riferiva che la sensazione provata la notte precedente gli sembrava paragonabile all'effetto d'un poderoso pugno alla nuca; che, immediatamente, aveva perduto quasi del tutto la percezione di quanto avveniva intorno a lui; ma che riprese presto i sensi e ricordava perfettamente la visita del medico nella notte.

Il collega ripetè un esame minuto della sensibilità e della motilità senza trovare alcun fatto nuovo.

L'esame delle urine non dimostrò albumina, ma zucchero con le reazioni di Trommer e Nyländer.

Prescrisse un purgante e insistette pel riposo assoluto.

Le condizioni dell'infermo si mantennero pressochè immutate nei 3-4 giorni seguenti: persisteva intenso (ora più, ora meno) il dolore alla nuca e un certo grado d'inerzia del paziente.

Col permesso del medico tentò di alzarsi, ma s'accorse d'una certa rigidità e impaccio dei movimenti. Non si reggeva bene sulle gambe: aveva la sensazione che le gambe non obbedissero alla volontà. Accusò inoltre dolori a cintura a livello della regione lombare e presentò alla sera temperatura febbrile (37. 4-37. 8). Questi fenomeni persistettero altri 2-3 giorni, dopo i quali fui chiamato a visitare l'infermo. Trovai intelligenza pronta: memoria buona: emotività non aumentata.

I movimenti degli occhi e i movimenti dei muscoli della faccia normali. Il collo era un po' rigido e in lieve opistotono: la testa si piegava abbastanza bene in dietro, assai moderatamente verso i lati, molto poco in avanti. Ciò sia attivamente, sia passivamente.

La motilità degli arti superiori e inferiori era normale.

Messo l'infermo a sedere sul letto presentava manifestissimo il segno di Kernig. La stazione eretta era un po' titubante e possibile solo a gambe divaricate : la deambulazione possibile in gambe larghe e con oscillazioni del tronco e alquanto incerta.

La forza muscolare era bene conservata: così pure il senso di posizione.

I riflessi profondi normali: non il segno di Babinski.

Non disturbi di sensibilità tattile, termica e dolorifica. Organi interni sani. Solo si notava arteriosclerosi generalizzata: aortite ateromatosa: lieve rumore di insufficenza aortica: ipertrofia di cuore.

Le urine contenevano ancora glucosio.

Per il modo di insorgere e per l'evoluzione dei sintomi, sospettai si sia trattato di emorragia meningea.

Pregai il collega, di fare l'indomani la puntura lombare per assicurare la diagnosi.

Egli era praticissimo di questo metodo di esame : e senza difficoltà introdusse l'ago cannula nel 4° spazio lombare. Non appena vide fluire sangue schietto fece i soliti piccoli movimenti di propulsione e retrazione dell'ago per assicurarsi di pescare nel sacco; ebbe sempre sangue.

Estrasse del tutto l'ago, e lo introdusse nello spazio superiore: il risultato fu identico: ritirò ancora e soltanto sangue schietto. Tenendo l'ago in posto, ne inficcò di nuovo un secondo nel 4° spazio e sangue vide fluire da ambo gli aghi con getto

sempre vivace. Così cavò oltre 10 cmc. di liquido dell'aspetto di sangue puro, che lentamente venne coagulando nella provetta.

In seguito alla puntura lombare cessarono quasi completamente i dolori alla nuca; si calmarono alquanto i dolori ai lombi; persistette il disturbo nella locomozione, la leggiera elevazione di temperatura (non fu mai sopra i 37.9) e il sintoma di Kernig.

La temperatura gradatamente diminuì e scomparve del tutto verso il 16° giorno dall'attacco: similmente scomparvero l'impaccio della deambulazione, i dolori e il Kernig.

Tuttavia il paziente aveva a intervalli leggiera nausea, un po' di ottundimento cerebrale e difficoltà di attendere a lavori mentali anche lievi.

Malgrado il notevole miglioramento, si persuase l'infermo a sottoporsi ad una 2ª puntura lombare. Si estrasse liquido ricchissimo ancora di sangue nella quantità di oltre 10 cmc.; non coagulò nella provetta e centrifugato si divise quasi a mezzo tra un siero leggermente tinto di sangue e un deposito rosso cupo: alla puntura lombare non seguì alcun inconveniente.

Soltanto per parecchi giorni dopo si presentò intercorrentemente cefalea piuttosto intensa: si dileguò presto mediante compresse fredde. Le reazioni dello zucchero erano poco manifeste.

Nell'elasso di un mese era scomparsa ogni molestia.

Si potè però ripetere al 35° giorno dal primo episodio una 3ª puntura. Si estrasse liquido limpido giallognolo, che al microscopio mostrava numerosissimi corpuscoli rossi più o meno completamente scolorati, molte ombre, scarsi leucociti polinucleati, rari linfociti e qualche eosinofilo.

L'esame delle urine le dimostrò perfettamente normali.

L'ipotesi d'una alterazione vascolare nei centri nervosi si presentò come la più ovvia al medico curante; ma ei non riusciva in alcun modo a localizzarla.

Nè, dopo quanto ho esposto sulla diagnosi dei casi precedenti, indugerò in altre ipotesi diagnostiche: un deliquio improvviso con perdita di coscienza, seguìto da vomito e da una, per quanto leggiera, perturbazione della loquela in un soggetto arteriosclerotico e con insufficienza aortica, legittimava perfettamente cotesta ipotesi.

La mancanza di paresi e i disturbi sensitivi, escludono che la alterazione vascolare abbia lesi gli organi di passaggio o di sede degli organi di moto e di senso. Similmente la mancanza di disturbi psichici manifesti non conduce in alcun modo a localizzare nel cervello codesta alterazione vascolare.

I disturbi statici e ambulatorî da me riscontrati, avevano i caratteri direi quasi opposti a quelli che sogliono presentare nelle affezioni cerebellari. Era infatti la rigidità della nuca e l'ipertonia principalmente dei muscoli della colonna vertebrale, ma anche dei muscoli degli arti che disturbavano la stazione e il cammino dell'infermo.

Anzi fu appunto codesta rigidità muscolare abbastanza accentuata e il Kernig spiccatissimo e la febbre insorta a parecchi giorni di distanza dall'accesso, in una con i fenomeni negativi dianzi acccennati, che diressero la mia attenzione verso la diagnosi di *emorragia meningea.*

Il risultato della puntura lombare e l'esame accurato dei rimanenti fenomeni presentati dall'infermo, ci consentono di precisare di più, con grande probabilità, se non con certezza assoluta, la diagnosi di sede.

Dall'ago cannula uscì con getto forte e continuo un liquido nettamente emorragico, uniforme. Questi caratteri bastano alla più parte degli autori per escludere che il sangue venga dagli spazi aracnoidei. Nel caso concreto sono stati messi in opera molti avvedimenti per determinare la origine del versamento ematico.

L'ago cannula alternativamente avanzato e ritirato dopo la fuoriuscita del sangue, dava sangue; similmente quando fu introdotto in uno spazio superiore. Ancora quando, lasciato il primo in posto, si conficcò il secondo ago nel superiore spazio vertebrale, da ambedue fluiva liquido sempre con le stesse proprietà di sangue schietto o quasi.

Con tali dati di fatto, è logico ammettere che il sangue preesisteva nel sacco lombare. Il sangue coagulò nella provetta con ritardo di qualche ora. La sua *coagulabilità* è però criterio che esclude, per la più parte degli autori, ch'esso venga estratto dal sacco del liquido cefalo-rachidiano.

Io ho mostrato, nella prima parte di questo lavoro, come questa conclusione sia erronea e come la estrazione di liquido sanguinolento e lentamente coagulabile possa valere a farci precisare la sua origine e le modalità con cui il versamento è avvenuto.

Conduce ad ammettere (vedi sopra) che la sede della emorragia sia stata al di sotto del cervelletto.

Le forti emorragie nelle meningi spinali, sono per lo più dovute a traumi.

Nel caso nostro bisogna quindi ritenere che il versamento sanguigno si sia fatto alla base del cranio: ivi, intorno ai tronchi, grossi tronchi arteriali dell'esagono del Willis di preferenza colpiti da' processi ateromatosi, è la sede più comune delle emorragie meningee; ivi si trovano le grandi cisterne che ne possono accogliere una certa quantità senza comprimere e ledere la sostanza nervosa; di lì il sangue per le regolari e largamente comunicanti concamerazioni può scendere lungo il midollo spinale fino alla grande cisterna lombare.

Nel caso nostro esistevano positivi e certi segni di sclerosi delle arterie cerebrali: facile stanchezza, minore capacità nel lavoro mentale. Giudizio questo che si integra con la aortite ateromatosa e la consecutiva lieve insufficienza aortica.

Le oscillazioni della pressione, causa il vizio aortico, non possono

essere state senza effetto nel determinare la rottura di qualche vaso basilare.

Il sangue fuoriuscito in abbondanza e rapidamente pervenuto nel sacco lombare talmente riempie e dilata gli spazi tappezzati di epitelio, che lo scarso liquido cefalo-rachidiano contenutovi non può per certo tempo alterarlo e modificarlo. Per un certo tempo il sangue può rimanere coagulabile nelle cisterne del sacco lombare: così come suole avvenire in una grande cavità sierosa, la pleurica ad esempio.

Che il sangue dal collega estratto provenisse dal sacco lombare lo prova il quadro clinico presentato dall'infermo e lo confermano le ulteriori due punture fatte a distanza di molti giorni, le quali dimostrano le modificazioni abituali, riassorbimento e lisi, del sangue stravasato.

Per la straordinaria abbondanza del versamento ematico si può spiegare il lentissimo lavoro di eliminazione.

Giustificata con le disposizioni anatomiche l'interpretazione dei reperti della puntura lombare e resa probabile la diagnosi di sede dell'emorragia, vediamo ora se il rimanente dei sintomi clinici confermi e rassodi la localizzazione ammessa.

L'*ictus* con perdita di coscienza depone per un grande e istantaneo cambiamento nella pressione cerebrale. Esso è trascorso rapidamente potendo il sangue prontamente effluire, almeno in parte, dalla zona colpita.

Il disturbo della loquela e le contrazioni di alcuni muscoli innervati dal facciale durate brevemente, anche dopo il ripristino della coscienza, possono essere dipese da irritazione dei tronchi nervosi della base.

Con la compressione del bulbo si interpreta abbastanza bene la comparsa dello zucchero. Essa è notata in qualche caso di emorragia meningea (per esempio, in uno di Chauffard-Boidin).

Quando la glicosuria si rinviene in un soggetto oltre i 50 anni che viene deperendo nello stato generale, può generare il dubbio se non ci si trovi davanti ad un diabetico con manifestazioni nervose (da intossicazione o da lesioni secondarie nei centri nervosi). Io esclusi che si trattasse di diabete: il disturbo nervoso era insorto all'improvviso, senza che coesistessero indizi di alcun'altra manifestazione diabetica, tanto meno indizi di intossicazione acida (non odore acetonico, non acetone nè acido diacetico nelle urine). A mano a mano la quantità dello zucchero si ridusse e, in una quindicina di giorni, scomparve del tutto senza che fosse intervenuto alcun cangiamento nella dieta, mentre anzi l'infermo progressivamente aumentava la quantità di alimenti (dieta mista).

Fu dunque una glicosuria da trauma del sistema nervoso, comparabile a quella del classico esperimento del Bernard.

La abbondanza dell'emorragia e l'inondazione del sangue nella regione

lombare rendono plausibile ragione dei forti dolori alla regione lombo-sacrale, dolori che assumevano la disposizione a cintura.

Essi hanno durato assai più a lungo che la rigidità e i fenomeni generali riferibili alla emorragia.

Sono espressamente e più vivamente notati in quei casi in cui è più ricco di sangue il liquido estratto con la puntura rachidea.

Per il complesso dei sintomi questo caso rassomiglia assai a quello pubblicato da Chauffard, Froin e Boidin: è anzi più completo per l'evidenza del Kernig.

Tali brevi interpretazioni dei sintomi offerti dal nostro paziente non provano, ma giustificano, l'ipotesi d'un abbondante versamento di sangue alla base del cranio, in una sede che dai reperti anatomopatologici possiamo ritenere sede di predilezione delle emorragie leptomeningee.

Diagnosi e forme cliniche.

Cerchiamo ora di riassumere i criteri diagnostici prognostici e curativi che promanano dalle nozioni fin qui esposte.

Dei tre casi descritti, la diagnosi di emorragia meningea rimane dimostrata per due, per i quali è stato anche possibile stabilirne con grande probabilità la sede: la diagnosi è molto probabile per il secondo caso.

Tutti e tre i casi ebbero esito in guarigione, dopo un decorso abbastanza lungo, da 3 settimane a 2-3 mesi.

Senza le nozioni recentemente acquistate, grazie specialmente alla puntura lombare, la diagnosi poteva al più sospettarsi nel primo caso: negli altri due avremmo dovuto rinunziare (a me sembra) a qualsiasi formola diagnostica bene determinata.

Se alcuni sintomi come il brusco insorgere seguito per lo più da vomito abbondante; se la febbre più o meno alta e talvolta con delirio ma scompagnata dai fenomeni di una grave infezione; se la rigidità della nuca spesso diffusa a tutta la parte alta della colonna vertebrale; se il segno di Kernig bene evidente; se la presenza di albumina o di zucchero; se infine *la mancanza* di fenomeni che indichino lesa una parte dell'encefalo, se tutto ciò porta a sospettare la esistenza d'una emorragia meningea, la migliore conferma diagnostica viene data dai reperti della puntura lombare da noi riferiti (cromodiagnosi e citodiagnosi).

Malgrado la sintomatologia un po' meglio determinata e i risultati della puntura lombare la diagnosi di emorragia meningea è sempre difficile e di natura delicata; per gli ematomi sottodurali relativamente meno che per le emorragie leptomeningee.

Nelle diagnosi di sede delle emorragie bisogna mettere in discussione, più spesso e con più circospezione che non si soglia fare, la sede meningea. A parte il dovere di precisare il più possibile ogni diagnosi, ciò viene qui imposto dalla possibilità d'una cura diversamente condotta e d'una prognosi spesso diversa.

Cotesta diagnosi è sempre assai ardua. Pur tuttavia è consolante per il progresso degli studi medici che già possiamo in questo lavoro mettere avanti il problema diagnostico, quando si pensi che ancora nel 1897 Stadelmann nella Società dei medici interni di Berlino sentenziava che ciò fosse *uno sforzo inane (ein unnützes Zuweittreiben der Diagnose)* e che nella discussione importantissima che seguì (15 novembre) e a cui presero parte (per citare solo i maggiori) Leyden, Fürbringer, Krönig, Oppenheim, Goldscheider, Fraenkel, nessuno contraddisse nè rilevò cotesta affermazione. È sempre infido piantare le colonne d'Ercole al progresso umano.

Io ritengo che *in molti casi* la diagnosi differenziale sia fattibile e che i criteri a favore delle emorragie meningee, dopo quanto siamo venuti esponendo, si possano riassumere così:

a) i sintomi a focolaio sono scarsi, effimeri o mancano del tutto;

b) v'è rigidità della nuca e della colonna vertebrale; essa si estende agli arti d'un lato o d'ambedue in grado diverso o passa da un lato all'altro prediligendo in genere gli arti inferiori. Questa rigidità muscolare è ben differente dalla contrattura, fissa, che colpisce le parti paralizzate e s'accompagna con esagerazione dei riflessi profondi: contrattura che si verifica in gravi emorragie cerebrali specie con versamento intraventricolare;

c) v'è il Kernig, che insorge presto, ben manifesto e duraturo; manca il Babinski il quale subito dopo l'ictus è quasi costante nelle emorragie cerebrali;

d) è più comune, pertinace, abbondante il vomito; è più frequente il delirio;

e) v'è più progressione, variabilità e incostanza di fenomeni;

f) la febbre è più pronta, non di raro più elevata rispetto agli altri sintomi e spesso più protratta;

g) il risultato degli esami del liquido cefalo-rachidiano.

Occorre però sempre tenere conto del complesso dei sintomi: l'affidamento che ne viene dal più prezioso dei segni, cioè la dimostrazione diretta di sangue nel sacco lombare, può qui trarci in inganno. Infatti (come già Quincke, Fürbringer, Henneberg e più recentemente Froin e collaboratori hanno notato) spesso, nei versamenti di sangue nel ventricoli laterali e nel quarto, un certo numero di globuli rossi passa nella leptomeninge e arriva al sacco lombare. Abbiamo insistito sul fatto (*anatomia patologica*) che qui non si tratta propriamente di emorragia meningea ma di

trapasso della parte fluida del sangue nelle meningi. E l'esperienza clinica dimostra la *mancanza più o meno completa dei sintomi meningei.* Questa mancanza s'interpetra facilmente da un canto con il lento e graduale passaggio di una parte (non coagulabile) del sangue nelle meningi (adunque con lo *scarso aumento della pressione* e con la lieve *irritazione*); dall'altro canto con la debole capacità reattiva dell'organismo (incoscienza, coma) e con la predominanza di fenomeni dipendenti dalla lesione fondamentale.

Da tutto ciò deriva che la dimostrazione di un versamento emorragico nel sacco lombare, mentre domina il quadro clinico d'una emorragia cerebrale (specie poi se sono evidenti i segni di versamento ventricolare), sta contro la diagnosi di emorragia meningea.

La diagnosi differenziale sarà sempre difficile con le meningiti acute, specie con alcune forme di meningiti tubercolari dell'adulto ad inizio improvviso e con la forma apoplettica della meningite da diplococco descritta da Bozzolo. La ragione della difficoltà è evidente: la reazione cellulare constatata nel liquido rachidiano estratto dimostra una *irritazione meningea.* Sarà quindi inutile andare alla ricerca di sintomi d'origine locale per servire a distinguere le due forme, e a tutta prima può parere giustificata l'*identità del quadro clinico nelle due affezioni* categoricamente enunciata da Pescarolo.

Se non che nelle meningiti, oltre i sintomi derivanti dalla flogosi locale, si hanno i sintomi derivanti dalla causa infettiva, i quali s'aggiungono e completano il quadro, diciam così, *meningeo.*

Lo stato generale del soggetto, altre localizzazioni, qualche epifenomeno (*erpes* nelle forme diplococciche; grido meningeo, remissioni notevoli della temperatura e sudori profusi nelle forme tubercolari), la eventuale dimostrazione di germi circolanti (diplococchi) nel sangue, l'anamnesi remota e più la prossima; finalmente l'esame citologico e batteriologico del liquido cefalo-rachidiano guideranno ad una esatta sceverazione delle due entità morbose.

Quando v'è albuminuria può presentare una certa difficoltà la diagnosi differenziale tra emorragia meningea e uremia.

Nel complesso quadro clinico dell'uremia possono in verità trovare posto moltissimi dei sintomi delle emorragie meningee, perfino il Kernig.

È nella presenza o nella mancanza dei sintomi che, oltre l'albuminuria, caratterizzano la nefrite (quantità e densità delle urine, reperto microscopico, tensione arteriosa, stato del cuore, ritmo dei battiti) e nella concomitanza o non di altre manifestazioni uremiche che noi dobbiamo cercare le sorgenti dei criteri diagnostici. E poichè talvolta è nel corso d'una nefrite che compare l'emorragia meningea, sarà in fin dei conti il risultato della puntura lombare messo di fronte all'evoluzione di tutti i sintomi che ci gui-

derà a stabilire se si tratti d'uremico con manifestazioni di meningismo o d'un nefritico con emorragia meningea. Un analogo procedimento logico servirà per decidere dei rapporti tra glicosuria e sintomi meningei.

Le forme cliniche con cui l'emorragia meningea si estrinseca variano moltissimo.

La casuistica è troppo limitata finora per costruire dei tipi clinici. I tre casi surriferiti sono tra loro diversissimi.

Gli autori descrivono: forme rapidamente letali, forme prolungate in cui dominano fenomeni psichici e contratture (qui potrebbero rientrare i casi 1° e 2°) o dolorosi e forme latenti (qui il nostro caso 3°).

Le forme mortali presentano precoci e imminenti fenomeni cerebrali (stertore, coma, emiplegia, ecc.) o bulbari (irregolarità del respiro e del circolo).

Nelle forme prolungate detti fenomeni sono di breve durata e cedono il posto a sintomi di irritazione meningea: singole manifestazioni (albuminuria, glicosuria, emiparesi, delirio) possono persistere attenuate ed isolate qualche tempo.

Le forme latenti sono sospettate dal deliquio o dall'*ictus* brevi e leggieri e dimostrate soltanto dall'esame del liquido cefalo-rachidiano.

Ma le forme cliniche si distinguono meno bene per la sintomatologia, che non per la sede e le modalità dell'emorragia stessa.

La sede può riferirsi alla regione dei centri nervosi centrali a cui l'emorragia corrisponde o allo strato meningeo.

Determinare la sezione dei centri nervosi colpita è difficile principalmente per due ovvie ragioni:

1° che le lesioni meningee spesso si manifestano mediante fenomeni riferibili all'encefalo;

2° che, dovunque iniziatasi l'emorragia, essa ha tendenza a diffondersi lungo l'asse cerebro-spinale e spesso infatti arriva a irritare le meningi (lo dimostrano i risultati della puntura lombare). Ciò non ostante, il *dolore intenso* in zona circoscritta del cranio che si presenta spontaneo e aumenta con la percussione immediata o che si manifesta vivo soltanto nella craniopercussione; la presenza di *fenomeni paralitici* spiccati, specie l'emiplegia con riflessi profondi esagerati; l'intensità e la lunga durata del *delirio;* l'insorgere con il *coma* o con le *convulsioni*, specie se di tipo jacsoniano; e finalmente un *reperto lombare* attestante che una quantità limitata di sangue è pervenuta nel sacco lombare: tutti questi fatti o parecchi di essi associati depongono per l' emorragia nelle zone esterne degli emisferi.

Per queste esclusivamente si può fare la distinzione in subdurali e leptomeningee. Nelle emorragie subdurali i fenomeni di lesione circoscritta sogliono predominare su i fenomeni di irritazione diffusa delle meningi; il

liquido rachidiano può non modificarsi nell'aspetto o diventare xantocromico, e presenta spesso indizio di reazione cellulare.

Limitandomi allo studio delle forme spontanee di emorragie meningee, dalle forme *corticali* distinguerò le *basilari:* le spinali spontanee sono rarità.

Le basilari sono generalmente leptomeningee, dànno facile e rapido passaggio al sangue fino al sacco lombare, fin dai primi giorni con la puntura lombare si estrae un liquido ricco di corpuscoli rossi talvolta con le proprietà del sangue puro. Iniziano e svolgonsi meno con fenomeni irritativi che non con fenomeni depressivi; di vero spesso è la sincope il primo e più minaccioso fenomeno iniziale; cui residuano a lungo disturbi del ritmo cardiaco e respiratorio, cui si associa spesso glicosuria e fenomeni di stimolazione o di paresi di qualche tronco nervoso limitato come il 3°, il 7°. A breve distanza dall'attacco, compaiono dolori lombari a cintura o irradiantisi agli arti inferiori a causa dell'accumulo di sangue nel sacco lombare; v'è inoltre paraparesi degli arti inferiori con riflessi profondi generalmente deboli o mancanti e per lo più con lieve rigidità muscolare.

Bisogna riconoscere che questo è il primo tentativo di diagnosi di sede, ed è assai rudimentale.

Vi ho insistito soltanto perchè è una distinzione che ha base nell'anatomia e perchè si riflette direttamente sulla prognosi.

PROGNOSI.

Come i nostri casi dimostrano all'evidenza non v'è rapporto tra quantità di sangue della puntura lombare e gravità del prognostico: scarsissima nel 1° caso, mentre le manifestazioni cliniche sono state gravissime ed estremamente abbondanti nel 3° in cui si ebbe quasi sangue puro. Del resto ciò è anche logico: il liquido rachidiano dimostra la quantità di sangue che ha potuto giungervi, non quella versatasi.

Per Chauffard ha importanza prognostica un po' maggiore l'aumento della temperatura e in genere l'intensità della reazione meningea. Si deve peraltro ritenere che qui la febbre non ha significato prognostico così infausto come nelle emorragie cerebrali. Si vedono guarire casi con febbri alte (come uno di Widal ed uno dei miei) fino a 39-40 e durate per molti giorni: finire con esito letale casi con temperature sotto i 39. Al criterio prognostico di Chauffard non deve assegnarsi valore nè molto esteso, nè molto reciso.

Notevole importanza prognostica ha lo stato obbiettivo delle arterie del soggetto o i sintomi che ci informano della loro deficienza funzionale, in quanto ciò implica in genere la possibilità di nuova effusione di sangue

nelle meningi stesse o nella sostanza nervosa. Una seconda emorragia meningea suol essere fatale. Passato il momento dell'attacco, le emorragie in rapporto con le circonvoluzioni sono più gravi di quelle basilari, perchè più intensamente ledono la sostanza cerebrale. Nelle forme guaribili predominano i fenomeni meningei.

Come si sono perfezionate le nozioni cliniche, le emorragie meningee, specie, naturalmente, le forme guaribili, si sono riscontrate frequenti.

Cura.

Sulla cura non ci fermeremo a lungo. Le cure sintomatiche saranno adoperate con vantaggio.

Ma è importante insistere sull'uso della puntura lombare. Anzitutto è scevra di danni. Gli autori che si sono occupati del processo introdotto da Quincke in medicina riconoscono che eseguito con le dovute cautele non ha dato luogo ad inconvenienti se non in qualche caso di *tumore cerebrale.*

In casi di sospetta emorragia siamo quindi autorizzati a procedere alla puntura lombare. La maggior parte delle volte essa serve non solo a confermare o ad escludere la diagnosi di natura della malattia, ma giova a localizzarla; di più consente di seguire passo passo i fenomeni emolitici e le reazioni cellulari provocate.

Dalla esperienza clinica risulta ch'essa fa diminuire le reazioni meningee (rigidità, dolori); pare anche ch'essa affretti il lavorio d'assorbimento del sangue che in proporzione più o meno elevata si raccoglie nel sacco lombare. Il timore ch'essa possa provocare nuova fuoriuscita di sangue da un vaso sanguigno rotto è soltanto aprioristico: in nessuno dei casi riferiti nella casuistica alcun danno è imputabile alla puntura.

E nei nostri due casi (specie nel 1°) abbiamo visto immediati i beneficii seguire alla sottrazione di parecchi centimetri cubici di liquido dal sacco lombare.

Che la puntura giovi non significa evidentemente ch'essa valga a guarire i casi in cui l'irruzione sanguigna è abbondante o abbia provocato danni manifesti sulla sostanza cerebrale. Anche in tali casi però si tenterà opportunamente quale mezzo diretto a diminuire i danni dell'aumentata pressione anzichè perdersi in cure sintomatiche di dubbio effetto.

Come abbiamo accennato, nell'accurata monografia di Neisser e Pollack sono similmente riferiti casi in cui ha reso positivi vantaggi curativi anche la puntura esplorativa del cranio. Ad ogni modo essa può fornire indicazioni preziose sull'esistenza e circoscrizione di raccolte di sangue più o meno recenti e determinare più radicali ed importanti atti operativi.

BIBLIOGRAFIA.

BARD L. *Des variations pathologiques du pouvoir hémolytique du liquide céphalo-rachidien.* Semaine Méd., n. 2, 1903.

BARD L. *Des colorations du liquide céphalo-rachidien d'origine hémorragique.* Semaine Médic., 1903, n. 41.

BAUER A. *Hémorragie méningée sous-arachnoïdienne par lésion du tronc basilaire.* Arch. génér. de Méd., pag. 3026, 1903.

BRAUN H. *Ueber die Lumbalpunction und ihre Bedeutung für Chirurgie.* Berl. kl. Woch., S. 482, 1897.

BRUNEAU A. *De la valeur de la ponction lombaire pour le diagnostic de l'hémorragie méningée.* Marseille Méd., n. 8, 1902.

CIPOLLINA e MARAGLIANO. *Sul segno di Kernig.* Gazzetta Ospedali, 1901, n. 108.

CHAUFFARD, FROIN e BOIDIN. *Formes curables des hémorragies méningées sous-arachnoïdiennes.* Presse Méd., 24 juin 1903.

CHIPAULT. Traité de chirurgie de LE DENTU et DELBET. Tome IV.

COURMONT e CADE. *Sur un cas d'hémorrhagie méningée sous-arachnoïdienne.* Arch. de neurologie, 1900, vol. X.

FINKELNBURG. R. *Exper. Untersuchungen über Drucksteigerungen in Rückenmarkssack.* Deut. Arch. f. Kl. Med. Bd. 76., n. 383.

GERHARDT D. *Ueber die diagnostische und therapeutische Bedeutung der Lumbalpunction.* Mitt. aus den Grenzgebieten der Chir. und Med. Bd. XIII.

LAEDERICH. *Hémorragie cérébrale avec inondation ventriculaire et sous-arachnoïdienne.* Gaz. d. Hôpitaux, n. 18, 1905.

LENHARTZ. *Ueber die diagnostischen und therapeutischen Werth der Lumbalpunction.* Münch. Med. Wochens., N. 8 e 9, 1896.

LENHARTZ, FÜRBRINGER, KRÖNIG. Congress für Innere Med. in Berlin, Juni 1897.

FROIN G. e BOIDIN L. *Phénomènes de localisation au cours des hémorragies sous-arachnoïdiennes.* Gaz. des hôpitaux, n. 2, 1904.

FROIN G. *Les hémorragies sous-arachnoïdiennes.* Paris, 1904.

FROIN G. *Comparaison des réactions cellulaires hématolytiques aux réactions cellulaires en général.* Gaz. d. hôpitaux, n. 76, 1905.

PESCAROLO B. *L'apoplessia meningea.* Scritti medici in onore di C. BOZZOLO, 1904.

POIRIER e CHARPY. *Anatomie humaine.*

MERKEL FR. *Handbuch der topographischen Anatomie.* 1891.

MILIAN. *Le liquide céphalo-rachidien.* Paris, G. Steinheil, 1904.

NEISSER E. und POLLACK K. *Die Hirnpunction. Probepunction und Punction des Gehirnes und seiner Häute durch den*

intakten Schädel. Mittheil. aus den Grenzgebieten der Chir. und Med. Bd. XIII.

QUAIN L., SCHÄFFER e THANE. *Anatomia umana.* Traduzione di P. LACHI.

RAUBISCHEK HUGO. *Zur Histologie des Plexus choroideus bei den acuten Meningitiden.* Zeit. für Heilkunde, XXVI Bd., S. 219, 1905.

ROUSSY. *Un cas d'hémorragie méningée sous-dure-mérienne sans modification chromatique du liquide céphalo-rachidien.* Société de neurol., séance 8 juin 1905.

SICARD A. *Chromodiagnostic du liquide céphalo-rachidien.* Presse Méd. n. 8, 1902.

STADELMANN. *Klinische Erfahrungen mit der Lumbalpunction.* Deut. Med. Woch. N. 47, 1897.

STRAUSS. *Ueber die Bedeutung der Lumbalpunction für die Diagnose und Therapie der Haematorachis traumatica.* Charité Annalen, 1900.

TUFFIER e MILIAN. *Technique de la ponction lombaire dans les hémorragies intrarachidiennes.* Presse Méd., 1902, n. 19.

WIDAL F. e SICARD A. *Puntura lombare.* Nel trattato di patologia generale di BOUCHARD.

WIDAL. *Les hémorragies méningées curables* J. des praticiens, n. 4. 1905.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.
(44)

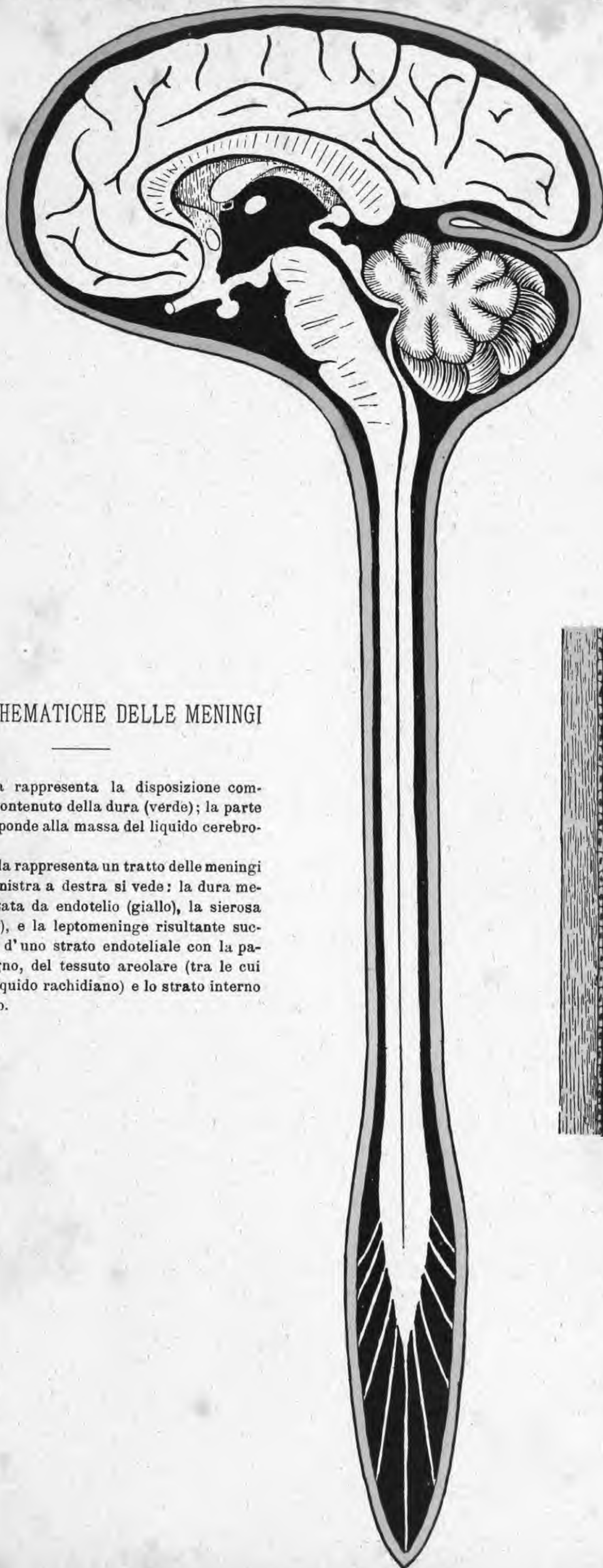



FIGURE SCHEMATICHE DELLE MENINGI

La prima rappresenta la disposizione complessiva del contenuto della dura (verde); la parte in nero corrisponde alla massa del liquido cerebrospinale.

La seconda rappresenta un tratto delle meningi spinali: da sinistra a destra si vede: la dura meninge tappezzata da endotelio (giallo), la sierosa vera (in nero), e la leptomeninge risultante successivamente d'uno strato endoteliale con la parete di sostegno, del tessuto areolare (tra le cui maglie è il liquido rachidiano) e lo strato interno vascolarizzato.

Anno XIII. **Roma, febbraio 1906** **Vol. XIII-M. (fasc. 2).**

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal prof. G. BACCELLI

Sulla leucemia acuta

per il prof. AGENORE ZERI,

incaricato di semeiotica medica - Medico primario nel Policlinico Umberto I.

(*Continuazione e fine*; vedi fascicolo 1).

Queste vedute di Ehrlich e di Pinkus non sono condivise da Pappenheim. Questi torna con una copia ragguardevole di fatti e di argomentazioni alla vecchia teoria di Neumann, che cioè ogni leucemia, sia essa linfoide nel senso di Ehrlich, sia mieloide, è di origine midollare. Secondo tale autore le alterazioni del midollo delle ossa non mancano mai in qualunque forma di leucemia e sono queste alterazioni il fondamento indispensabile degli stati leucemici del sangue.

Da ciò le denominazioni di linfoidi e linfatiche e di mieloidi o mielogene sono denominazioni del tutto imprecise ed improprie, in quanto che tutte le leucemie si potrebbero chiamare mieloidi. A tali denominazioni si dovrebbero sostituire i termini di linfocitiche, mielocitiche, miste.

Leube propone di dividere le leucemie in linfocitiche e leucocitiche, a seconda che il reperto del sangue è più ricco in linfociti o in leucociti pro-

priamente detti (granulociti in genere, che comprendono i mielociti ed i polinucleati granulosi). Pappenheim le divide in linfocitiche e miste.

Noi riteniamo tali ultime denominazioni come più esatte, in quanto che con esse non è coinvolto il concetto della localizzazione anatomica della malattia: localizzazione che è controverso se sia nel midollo esclusivamente, oppure, oltre che nel midollo, anche negli organi linfopoietici, quali le ghiandole linfatiche, la milza, il timo ed ancora in tutti gli altri organi che contengono tessuto reticolare linfadenoide.

Quindi dal punto di vista ematologico le leucemie si possono classificare in linfocitiche, leucocitiche (granulociti mononucleati o polinucleati) e miste. Le leucemie linfocitiche sono, secondo Ehrlich, di origine ghiandolare; secondo Pinkus ordinariamente di origine ghiandolare, eccezionalmente di origine midollare (da abnorme proliferazione del tessuto linfadenoide del midollo osseo); secondo Pappenheim sempre di origine midollare: vale a dire questi ritiene indispensabile perchè si determini uno stato leucemico del sangue la partecipazione del midollo delle ossa, senza per altro negare la coesistenza ed anche la preesistenza di alterazioni dello stesso ordine a carico dei restanti organi linfopoietici. In taluni di questi casi si tratterebbe, sempre secondo lo stesso autore, di alterazioni preleucemiche, che spesso realizzano il quadro della così detta pseudoleucemia ghiandolare o splenica, pseudoleucemia che si tramuta in leucemia quando il processo d'iperplasia o metaplasia linfadenoide interessa anche il midollo delle ossa. Ma a parte tale questione che meglio si potrà delucidare quando parleremo dell'anatomia patologica della leucemia acuta e tornando a discutere della formula ematologica, ripetiamo che la classificazione più razionale è quella proposta dal Leube ed anche dal Pappenheim.

La leucemia linfocitica è caratterizzata da un aumento abnorme, assoluto e relativo di linfociti. Questi possono essere di grandezza varia, da cui la distinzione in linfociti grandi, medi, piccoli. Veramente taluni autori hanno abolito la varietà media e parlano solo di linfociti grandi e piccoli: gli uni più grandi di un'emazia, gli altri più piccoli; gli uni a nucleo grande, debolmente tingibile (amblycromatico), gli altri a nucleo parimente grande, ma fortemente tingibile (trachycromatico); entrambi con sottile alone di protoplasma non granuloso, e leggermente tingibile, dai colori basici.

Accanto a queste forme, diremo così tipiche linfocitarie, e che rappresentano, secondo noi, età diverse di una stessa cellula madre fondamentale, esistono altri elementi mononucleati grandi, i quali si differenziano dai linfociti grandi per minime ed infinite gradazioni, sino ad arrivare a quelle forme tipiche, così dette di passaggio, e che sono rappresentate da grossi elementi mononucleati a nucleo polimorfo, ovalare, a ferro di cavallo, strozzato nel mezzo, ecc..., debolmente tingibile (amblycromatico, come il nucleo del linfocita grande, ma più piccolo di questo nucleo istesso) ed a protoplasma più abbondante, anch'esso privo di granuli e debolmente tingibile con i colori basici.

Tutti questi elementi, linfociti grandi e piccoli e forme di passaggio, rappresentano il reperto costante e caratteristico delle leucemie linfocitiche.

Noi aggiungiamo che nella leucemia acuta tale reperto è caratteristico e che, all'infuori del caso di Van der Wey, non è stato sin qui descritto nessun altro caso di leucemia acuta, senza che vi fosse aumento assoluto e relativo di linfociti e specie di linfociti grandi.

Il caso di Van der Wey appartiene al gruppo di leucemie acute, pubblicate sotto il nome di leucemie acute mielogene (denominazione impropria, come dicemmo) o mielocitiche: in tale caso i mononucleati non granulosi erano scarsissimi, mentre i mielociti erano contenuti nella proporzione del 60 per cento e i polinucleati, compresi gli eosinofili, del 34. 9 per cento.

Negli altri casi di leucemie mielocitiche (Thompson ed Ewing, Grawitz, Ewing, Hirschfeld ed Alexander, Michaelis, Billings e Capps) esisteva sempre un aumento assoluto e relativo di mononucleati non granulosi; nel caso riportato da Michaelis (1902) erano nella proporzione del 76 per cento; i polinucleati del 16 per cento, gli eosinofili del 0. 4 per cento; le mast-zellen del 0. 4 per cento; i mielociti neutrofili del 7. 2 per cento.

Nei nostri tre casi l'aumento degli elementi mononucleati non granulosi, e specie dei grossi linfociti e delle forme di passaggio, è stato sempre notevolissimo, tanto che tutte e tre le forme vanno classificate tra le leucemie acute linfocitiche.

Questo specchio riassume i rapporti proporzionali degli elementi bianchi contenuti nel sangue circolante dei nostri tre infermi.

VARIETÀ DEI LEUCOCITI	I Caso leucociti 288,000 per mmc.	II Caso leucociti 128,800 per mmc.	III Caso leucociti 45,300 per mmc.
Mononucleati	**93. 50** %	**96.5** %	**99. 3** %
Linfociti grandi	36. 37 %	51 %	93. 4 %
Linfociti piccoli	3. 75 %	5 %	2. 2 %
Mononucleati grandi	2. 12 %	..	0. 5 %
Forme di passaggio	47 12 %	32. 5 %	2. 2 %
Mielociti eosinofili	0. 75 %	..	..
Mielociti neutrofili	..	7. 25 %	1. 0 %
Polinucleati	**6. 50** %	**3. 5** %	**0. 7** %
Polinucleati grandi non granulosi	5. 75 %	..	..
Polinucleati granulosi eosinofili	0. 25 %	..	..
Polinucleati granulosi neutrofili	0. 50 %	3. 5 %	0 7 %

Dunque i mononucleati erano fortemente prevalenti sui polinucleati, tanto che dalla proporzione normale del 35 per cento circa si erano elevati rispettivamente a 93. 5 per cento nel 1° caso, a 96. 5 per cento nel 2° caso, e a 99. 3 per cento nel 3° caso.

L'aumento era principalmente a carico dei grossi linfociti e delle forme di passaggio, mentre i piccoli linfociti erano in tutti e tre i casi relativamente diminuiti, e nel numero assoluto leggermente aumentati nel 1° e 2 caso e diminuiti nel 3° caso.

Il detto reperto ematologico riafferma per i nostri infermi la diagnosi di leucemia acuta; e ripetiamo che in questa malattia, l'aumento dei grossi linfociti se non è patognomonico, pure nella maggioranza dei casi si verifica, ed in aggiunta a qualche altro criterio clinico può autorizzare alla diagnosi.

Le leucemie acute leucocitiche (mielocitiche-miste) sono quelle in cui vi ha comparsa di elementi granulosi mononucleati (mielociti), come di altri elementi granulosi polinucleati in numero abnorme (eosinofili, mastzellen).

Alcune di queste forme sono state descritte sotto la denominazione di leucemia acuta mielogena, per il fatto che nel sangue circolante erano presenti in numero abnorme quegli elementi, che da Ehrlich sono ritenuti come direttamente prodotti dall'attività del tessuto mieloide.

La leucemia mielogena (secondo la nomenclatura di Ehrlich) si distingue dalla linfatica o linfocitica, per la presenza di mielociti (neutrofili, eosinofili, basofili), per la diminuzione percentuale di linfociti, per quanto questi siano sempre aumentati nel loro numero assoluto; per la proporzione che si mantiene relativamente alta dei polinucleati neutrofili; per l'aumento degli eosinofili e delle mast-zellen, per la quasi costante comparsa di globuli rossi nucleati.

Tale reperto è stato riscontrato anche nelle leucemie acute; però i casi sinora descritti sono molto rari per rispetto ai casi di leucemia acuta linfocitica. In uno degli ultimi lavori pubblicati sull' argomento (quello di Billings e Capps) ne sono riportati 8 casi, compreso quello dell'autore. A questi se ne devono aggiungere ancora tre casi: quello di Türck, comunicato alla Società di medicina interna di Berlino, un caso di Elder e Fowler, ed un 3° caso di Mattirolo, comunicato all'Accademia di medicina di Torino.

Qui però, a proposito di leucemie acute mielogene, o meglio mielocitiche, è necessario fare una dichiarazione: che cioè tali forme, descritte come tali, sono quelle che più si prestano a confusioni e più facilmente si possono scambiare con quelle leucocitosi infettive e diciamo anche mielocitosi infettive, che spesso si verificano in talune gravi malattie da infezione e

specie negli stati terminali di queste. Studi e lavori recenti (Schindler) hanno infatti dimostrato come in parecchie malattie da infezione compaia una mielocitosi, la quale segue le vicende della malattia, e scompare con lo scomparire di questa. Ora quando nel sangue circolante i leucociti non raggiungono una cifra ragguardevole e v' è presenza di mielociti, la diagnosi di leucemia mielocitica non si può e non si deve fare; mentre quando l'aumento riflette i linfociti grandi, anche se i leucociti in toto non sono eccessivamente aumentati di numero, la diagnosi di leucemia linfocitica.

Questa è un'altra ragione per poter dire come la formula consueta e caratteristica della leucemia acuta sia rappresentata dalla linfocitemia. In tutti e tre i nostri casi si aveva presenza di mielociti: nel primo caso e nel terzo la proporzione era minima (0. 75 per cento ed 1 per cento); nel secondo caso invece era discreta (7. 25 per cento). In questo caso erano altresì presenti globuli rossi nucleati. Orbene, in base a questo reperto noi possiamo dire che nel secondo caso non si è trattato di una forma pura linfocitica, ma di una forma mista.

Nelle forme miste si comprendono appunto quelle leucemie in cui nel sangue circolante non sono contenuti esclusivamente linfociti od elementi del gruppo mieloide (secondo il concetto di Ehrlich), ma gli uni e gli altri elementi variamente commisti.

Un ultimo punto che qui vogliamo brevemente discutere a proposito di reperto ematologico, è quello riflettente i rapporti citogenetici che intercedono fra i diversi elementi figurati del sangue.

Per la teoria di Ehrlich che ammette due distinti tessuti, il linfoide ed il mieloide, esisterebbe una differenza di origine tra i linfociti, originantisi dal tessuto linfoide, e le cellule ad emoglobina ed i granulociti originantisi dal tessuto mieloide.

Pappenheim invece ritiene che tutti gli elementi figurati del sangue si originano da una cellula madre fondamentale (il grosso linfocita) che diventando un poco più adulto si trasforma direttamente in leucocita grande mononucleato (che si distingue dal grande linfocita essenzialmente per il protoplasma più abbondante) e nelle così dette forme di passaggio.

Dai grossi linfociti, dai mononucleati grandi, dalle forme di passaggio, per differenziamento eteroplastico si originano da un lato le cellule ad emoglobina grandi nucleate (megaloblasti), dall' altro i granulociti uninucleati (mielociti); ed ancora dai grossi linfociti, dai megaloblasti, dai mielociti, per ulteriori e dirette trasformazioni (omoplastiche), si originerebbero rispettivamente i normoblasti e da questi i globuli rossi normali, i linfociti piccoli ed i polinucleati granulosi.

Michaelis e Wolff fanno una distinzione tra linfociti grandi e cellule linfoidi indifferenti; i linfociti grandi si trovano nei centri germinativi delle

ghiandole linfatiche e da essi si originano i linfociti piccoli e non altri elementi; le cellule linfoidi indifferenti invece si trovano nel midollo delle ossa ed avrebbero la proprietà in speciali condizioni e sotto l'azione di determinati stimoli di generare cellule ad emoglobina e granulociti.

Da un punto di vista generale si avrebbe quindi il dualismo di Ehrlich-Lazarus, l'unicismo di Pappenheim ed un dualismo modificato di Michaelis e Wolff.

Per il dualismo di Ehrlich non si ammette nessun rapporto intimo citogenetico tra elementi del gruppo linfoide ed elementi del gruppo mieloide; per l'unicismo di Pappenheim tutti gli elementi figurati originerebbero da una cellula madre fondamentale del tipo linfoide (linfocita grande); per il dualismo modificato di Michaelis e Wolff si avrebbero due specie di tessuto linfoide, l'uno delle ghiandole, che dà solo linfociti, l'altro del midollo, che dà elementi linfoidi indifferenti e che hanno allo stato potenziale la proprietà di potersi trasformare in qualsiasi altro elemento figurato del sangue. Quest'ultima ipotesi si concilia per una parte con quella del Pappenheim, in quanto che in ambedue si ammette la possibilità che tutti gli elementi figurati del sangue possano originarsi da una cellula madre fondamentale e che quest'ultima appartiene al tipo dei grossi linfociti.

Ora se noi vogliamo utilizzare queste nuove vedute per ispiegarci il reperto ematologico delle leucemie, e specialmente delle leucemie acute, dobbiamo dire che, siccome nella leucemia acuta il processo decorre in breve tempo ed in modo tumultuario, le forme che nel sangue circolante dovrebbero prevalere sono quelle più giovani (grossi linfociti, mononucleati grandi e forme di passaggio, da ultimo i mielociti). Ed infatti nella leucemia acuta prevalgono i grossi elementi mononucleati, cioè quelle forme giovani, che stanno ai primi gradini della scala di sviluppo delle diverse cellule del sangue.

E qui ci fermiamo per ciò che riguarda il reperto ematologico.

Gli altri sintomi che molto frequentemente si verificano nella leucemia acuta sono quelli dovuti alle varie manifestazioni concomitanti (od essenziali?) a carico della bocca e retrobocca: cioè le frequenti stomatiti, tonsilliti, necrosi delle ossa mascellari e del palato; manifestazioni tutte che assumono un decorso rapido e progressivo e che quasi nella totalità dei casi, oltre alle gravi ed insistenti emorragie, dànno alterazioni d'ordine cangrenoso.

In tutti e tre i nostri casi si avevano di tali alterazioni.

Accanto a tutti i disturbi sui quali ci siamo sin qui intrattenuti e che valgono, specie se associati, a dare alla leucemia acuta una speciale fisionomia clinica, esistono altri disturbi, alcuni generali, altri riferibili ai vari organi ed apparecchi e che saranno brevemente enumerati, prendendo come

punto di partenza i tre casi di nostra osservazione. Tali disturbi non sono speciali della leucemia acuta, ma appartengono comunemente a parecchie altre malattie gravi da infezione.

Come disturbi generali si possono mettere in rilievo il malessere generale, la prostrazione delle forze, l'albuminuria; disturbi questi che talune volte sogliono iniziare la fenomenologia clinica del male. Poi con l'avanzare di questo possono intervenire disturbi della coscienza e del sensorio fino al coma terminale.

La febbre non manca mai e non ha un tipo determinato; per lo più è continua intermittente. In uno dei nostri infermi, il terzo, la curva febbrile si comportò come nella febbre tifoide, tanto che da parte dei primi medici curanti fu possibile lo scambio con tale malattia. Nella 1ª e 2ª osservazione si ebbero temperature oltre i 40°.

Quanto a disturbi riferentisi all'apparecchio respiratorio, non sono rare le flogosi bronco-polmonari: ma queste si debbono interpretare più come fatti terminali, come complicanze tardive, che come manifestazioni morbose primigene.

A carico dell'apparato cardio-vascolare si possono avere tutte quelle manifestazioni ed alterazioni che si verificano in talune gravi infezioni come, ad esempio, nel tifo e nell'ittero grave. Predominano i disturbi riferentisi ad una astenia cordis, con dilatazione di cuore, toni deboli, rumori di soffio, polso frequente e piccolo.

Un organo che si dimostra frequentemente partecipe alla grave tossinfezione è il rene ed in due dei nostri casi si ebbe il reperto, sia clinico che istologico, di nefrite acuta parenchimatosa. Non parliamo dell'aumento dell'acido urico, essendo noto il comportamento di questo composto sia nelle leucemie croniche che nelle acute.

L'esordio della malattia è per lo più brusco e tumultuario, raramente subdolo ed insidioso, e spesso è del tutto simile a quello di una malattia acuta da infezione, con un periodo prodromico di disturbi vaghi e mal definibili. Tale periodo prodromico, quando esiste, varia da pochi giorni fino a qualche settimana. Gl'infermi si lamentano di prostrazione di forze, di facile stanchezza, di capogiri, talora di un fastidio o di fitte dolorose in corrispondenza dell'ipocondrio di sinistra, com'era nel nostro terzo caso. Poi sopravvengono i disturbi propri della sindrome morbosa, quali le emorragie della cute e delle mucose (specie epistassi, stomatorragie), i tumori ghiandolari, lo stato leucemico del sangue, ecc...., ecc....

La durata della malattia varia da qualche giorno a più di una settimana.

Veramente l'accordo fra i diversi autori non è completo nello stabilire

il tempo massimo oltre il quale la malattia istessa non si deve più considerare come acuta.

I vecchi patologi, come dice Ebstein, ritengono acuta una malattia che si svolge entro 3 settimane, subacuta se entro 40 giorni, cronica se oltrepassa la durata di 40 giorni. Però tali limiti non si possono accettare per la leucemia. Litten pone il limite massimo di 6 settimane, Fränkel estende tale limite a 16 settimane.

Walz distingue una leucemia acutissima che si svolge entro 2 settimane, una acuta che occupa un periodo di tempo di 8 settimane ed una subacuta che si svolge entro 16 settimane.

Il decorso minimo constatato, come risulta dall'esame dei casi fin qui pubblicati, è stato di 5 giorni; il decorso medio di 5-6 settimane.

Dei nostri casi il primo è decorso in una settimana (leucemia acutissima), il secondo in un mese circa (leucemia acuta) ed il terzo in circa 2 mesi (leucemia subacuta).

Secondo Fränkel ciò che caratterizza la leucemia acuta, per rispetto all'inizio, decorso e durata, più che il numero dei giorni di durata del male è la precoce comparsa di quei disturbi (emorragie profuse, complicanze settiche bucco-gutturali) che per lo più si presentano solo negli stadi ultimi delle comuni leucemie croniche.

Venendo ora a dire dell'anatomia patologica della leucemia acuta essa si riassume essenzialmente nelle alterazioni macroscopiche e microscopiche degli organi emo- e linfopoietici.

Le alterazioni macroscopiche di questi organi consistono in una non costante, ma molto frequente tumefazione delle ghiandole linfatiche e della milza ed in una pressochè costante trasformazione del midollo osseo in midollo rosso-scuro o puriforme.

Il caso di Dennig farebbe eccezione a tutti gli altri sin qui descritti in quanto che in esso sarebbe mancata ogni alterazione macroscopica degli organi emo- e linfopoietici. Tale caso è però molto criticabile: in primo luogo perchè delle ossa sono state ispezionate solo i femori, gli omeri, la tibia destra e lo sterno e non tutte le altre ossa, che pur contengono midollo funzionante; in secondo luogo perchè non è stato praticato l'esame istologico di tale midollo e la semplice indagine macroscopica può talune volte trarre in inganno. Perciò il caso mal certo di Dennig non può deviare dal concetto, stabilito sulla totalità dei casi sin qui conosciuti di leucemia acuta che in tale malattia si verificano costantemente lesioni degli organi emo- e linfopoietici e specialmente, rileviamo noi, del midollo delle ossa.

Nei nostri 3 casi vi erano alterazioni cospicue macroscopiche del midollo delle ossa, oltre ad alterazioni della milza e delle ghiandole: ma queste

erano non molto ingrossate nel primo e nel secondo caso, un poco più nel terzo; mentre il midollo delle ossa lunghe era in tutti e tre i casi tendente al puriforme.

Quanto al reperto istologico della leucemia acuta si riscontra quasi costantemente una iperplasia del tessuto linfoide e sia delle ghiandole linfatiche e della milza, eventualmente anche del timo che del midollo delle ossa. Anzi tale iperplasia (secondo alcuni metaplasia) del tessuto linfoide del midollo delle ossa sarebbe per Pappenheim il fondamento anatomico delle leucemie linfocitiche, mentre quando il midollo delle ossa non partecipa al processo, ma questo interessa solo le ghiandole linfatiche e la milza, allora si tratterebbe di pseudoleucemia.

Le alterazioni microscopiche dei nostri 3 casi di leucemia acuta consistevano in una cospicua iperplasia di tessuto linfoide nel midollo delle ossa ed anche nella milza, mentre le ghiandole si mostravano di aspetto e struttura pressochè normale. Noi opiniamo che le alterazioni del midollo delle ossa nella leucemia acuta siano essenziali per il determinarsi della sindrome clinica ed ematologica.

Quanto ai rapporti che al reperto ematologico e reperto anatomico già accennammo in precedenza alle diverse opinioni di Ehrlich, Lazarus, Pinkus, Pappenheim. Qui aggiungiamo che essendo le lesioni del midollo costanti, tutte le leucemie acute sono di origine mielogena, non escludendo che anche gli altri organi linfopoietici possano partecipare al processo.

Come conclusione di questo lavoro diciamo che per l'opportunità a noi presentatasi di studiare 3 casi di leucemia acuta linfocitica, l'uno decorso in 7 giorni, gli altri 2 in meno di 2 mesi, e per la disamina delle varie pubblicazioni fatte sull'argomento ci è dato di affermare che la leucemia acuta sia per le particolarità d'inizio, decorso e durata, che per il vario aggruppamento dei sintomi e la specialità di alcuni di essi, è malattia cui spetta un posto a sè nel nosografismo delle affezioni del sangue.

La formula ematologica è, secondo noi, caratteristica in quanto che prevalgono i grossi elementi mononucleati (forme di passaggio e linfociti grandi) vale dire abitualmente si tratta di una linfocitemia.

Questo concetto sostenuto da Fränkel e poi invalidato da pubblicazioni recenti sulla così detta leucemia acuta mielogena è da noi ripreso, poichè anche nella così detta leucemia mielogenica si ha quasi costantemente un aumento assoluto e relativo dei grossi linfociti.

D'altra parte se una distinzione va fatta fra leucemia e leucemia acuta, la migliore è quella basata sul reperto ematologico (leucemia linfocitica, leucocitica — granulociti mono- e polinucleati —, mista), laddove le denominazioni di leucemia linfoide sono improprie, poichè noi siamo entrati nella convinzione che tutte le leucemie siano di origine mieloide.

BIBLIOGRAFIA.

EBSTEIN. *Ueber die acute Leukämie und Pseudoleukämie.* Deutsches Archiv f. klin. Medicin, vol. 44, p. 343, 1889.

H. MULLER. *Beitrag zur Lehre von der acuten Leukämie.* Inaugural Dissertation. Gottinga, 1889.

H. LEYDEN. *Beitrag zur Lehre von der acuten Leukämie.* Inaugural Dissertation. Berlino, 1890.

SENATOR. *Ein Fall von Leukämia acutissima und centripetalen Venenpuls.* Berliner klin. Wochens., 1890, pag. 69.

WESTPHAL. *Ueber einen Fall von acuter Leukämie.* Münchener klin. Wochens., 1890, pag. 4.

OBRASTZOW. *Zwei Fälle von acuter Leukämie.* Deutsche med. Wochens., 1890, n. 50.

GUTTMANN. P. *Ein Fall von Leukämia acutissima.* Berliner klin. Wochens., n. 46, 1891, pag. 1109.

HINTERBERGER. *Ein Fall von acuter Leukämie.* Deutsch. Archiv f. klin. Med., 1891, XLVIII, p. 324.

EICHHORST. *Ueber acute Leukämie.* Virchow's Archiv, 1892, vol. 130, pag. 367.

CABOT. *Acute Leukemia.* Boston Medical Journal, 1894, vol. 131.

ASKANAZI. *Ueber acute Leukämie.* Virchow's Archiv, 1894, Bd. 137.

FRÄNKEL. *Ueber acute Leukämie.* Deutsche med. Wochens, 1895, nn. 39, 40, 41, 42, 43.

SEELIG. *Ein Fall von acuter Leukämie.* Deutsches Archiv. f. klin. Medicin, 1895, vol. LIV, p. 537.

VAN der WEY. *Beiträge zur Kenntniss der Leukämie.* Deutsches Archiv f. klin. Medicin, 1896, p. 287.

A. FRÄNKEL und C. BENDA. *Klinische Mittheilungen über acute Leukämie.* Verhandlung. d. Congr. f. inn. Medicin, 1897, pag. 359.

THEODOR. *Acute Leukämie in Kindesalter.* Archiv f. Kinderheilkunde, 1897, volume XXII, p. 47.

N. PANE. *La leucemia.* Napoli, 1897.

THOMPSON and EWING. *A case of acute leukaemie.* New York Med. Record, 1898, p. 333.

E. DE RENZI. *Sulla leucemia.* Lavori 8° Congresso di Med. int. in Napoli. Roma, 1898.

HAYEM. *Leucemia acuta.* Riferita in Riforma Medica, pag. 121, 1898.

A. BIGNAMI. *Alcune osservazioni sulla linfemia.* Policlinico, Sezione medica, n. 1, 1898.

FUSSEL, JOPSON and TAYLOR. *Acute Leukaemia.* The Phyladelphia Med. Journal, 1899.

GILBERT et WEIL. *Contribution à l'étude de la leucémie aigüe.* Archiv. de Méd. expériment., 1899, XI, 2. P., pag. 157-225.

REIMANN. *Ein Fall von acuter Leukämie mit Tymustumor.* Virchow-Hirsch Jahresber., 1899, II, p. 33.

BRADFORD and SHAW. *Five cases of acute Leukaemia.* Med. Chir. Trans., 1899, 81, p. 343.

PINELES. *Präparate von acuter Leukaemie.* Wiener klin. Wochens., 1899, pag. 797.

DENNIG. *Ueber acute Leukämie.* Münchner Medic. Wochens., vol. 47°, 1900, n. 38, pag. 1297.

GREEN. *Leucémie aigüe.* Paris, 1900.

KUBLER. *Ein Fall von acuter Leukämie.* Deutsche Militär ärztl. Zeitschrift, 1900, pagina 460.

BRANDEBURG. *Ueber die acute Leukämie.* Charité Annalen, 1900, vol. XXV.

MAC CRAE. *Acute leukaemie in Childhood.* Riferito in Centralblatt f. innere Medicin, 1900, p. 882.

PAPPENHEIM. *Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zu einander.* Virchow's Archiv, p. 307, 1900.

ARNETH. *Hämatologischer Befunde,* etc. Deutsches Archiv f. klin. Medic., vol. LXIX, 1901, p. 331.

EWING. *Clinical Pathology of the Blood.* Londra, 1901, p. 212.

EHRLICH und LAZARUS. Leukämie in Nothnagel's specielle Path. und Therap., volume VIII, 1901.

STEWART. *A case of acute leukemia.* American Journal M. Sc. Phyladelphia, 1901, p. 576.

MICHAELIS und WOLFF. *Die Lymphocyten.* Deut. Med. Wochens., XXVII, 38, 1901.

MIXA M. *Ein Fall von akuter Leukämie.* Wiener klin. Rundschau. XV, p. 37 e 38, 1901.

SAMMAU. *A rapid case of leukaemia.* Brit. Med. Journal, 1901, p. 455.

DENNIG H. *Ueber einen Fall von acuten Leukämie ohne makroskopisch nachweisbare pathologische Veränderungen der blutbildenden Organe.* Münchner medic. Wochens., 1901, n. 4, p. 140.

THOMAS. *De l'existence de la leucémie aigüe.* Revue méd. de la Suisse Romande, anno XXI, n. 3, 1901.

A. PAPPENHEIM. *Neuere Streitfragen aus dem Gebiet des Hämatologie.* Zeitsch. f. klin. Medic., 1902, vol. 47, p. 216.

MATTIROLO G. *Su di un caso di leucemia acuta.* Atti R. Accad. di Med. di Torino, seduta 14 febbraio 1902.

MICHAELIS. *Ueber einen der Gruppe der Leukämieartigen Erkrankungen zugehörigen Fall.* Zeitsch. f. klin. Medic., 1902, vol. 45°, pag. 87.

A. WOLFF. *Ueber die Bedeutung der Lymphoidzelle bei der normalen Blutbildung und bei der Leukämie.* Zeitsch. f. klin. Medic., 1902, vol. XLV, pag. 385.

HIRSCHFELD und ALEXANDER. *Ein bisher noch nicht beobachterer Befund bei einem Fall von acuter (myeloider?) Leukämie.* Berliner klin. Woch., 1902, p. 231.

REED. *Un caso di leucemia linfatica acuta senza ingrossamento delle ghiandole linfatiche.* American Journal of the Medic. Sciences, n. 367, 1902.

MANNABERG. *Leucemia acuta.* Riferita in Riforma Medica, vol. I, n. 19, 1902.

GRAWITZ. *Klinische Pathologie des Blutes.* 1902.

W. TÜRK. *Acute myeloide Leukämie mit grüner Farbung d. Knochenmarkes.* Mitt. d. Ges. f. innere Medicin im Wien, II, pag. 32, 1903.

BILLINGS A. CAPPS. *Acute myelogenic leukaemia.* The American Journal of the Med. Sciences, 1903, vol. CXXVI, pag. 375.

NICHOLS. *Acute leukaemia.* American Journal of the Medical Sciences, Phyladelphia, n. 21, 1903.

GLINSKI. *Zur pathologischen Anatomie der akuten Lymphämie.* Virchow's Archiv, vol. 171, p. 101, 1903.

ASKERSON e ROLLESTON. *Leucemia linfatica acuta.* Riferito in Riforma Medica, n. 14, 1903.

PARKES WEBER. *Un caso di leucemia acuta.* Soc. patolog. di Londra, Sed. 19 maggio 1903.

MIDDLETON. *Un caso di leucemia linfatica acuta.* Lancet, n. 4168, 1903.

KINNICUT. *Autopsia e reperto anatomico di un caso di leucemia acuta.* Rif. in Riforma Med., n. 33, 1903.

JANNSZKIEWICZ. *Ein Fall von akuter Leukämie.* Virchow's Archiv, 1903, p. 309.

L. S. DUDGEON. *Acute lymphocytaemia.* Lancet, n. XXV, p. 1705, 1904.

F. S. CHURCHILL. *Acute leukaemia in early life.* The American Journal of the Medic. Sciences, 1904, vol. CXXVIII, p. 563.

ROSENBERGER. *A case of acute lymphatic leukaemia.* The American Journal of the Medic. Sciences, 1904, vol. CXXVIII, p. 583.

ELDER WAUD e J. S. FOWLER. *Acute myelocytic leukaemia.* Edinburg Medical Journal, 1904 decembre, p. 502.

PFANNKUCH. *Beitrag zur Lehre von der akuten Leukämie.* Münchner medic. Wochens., 1904, n. 39, p. 1732.

GORDINIER. *Report of a case of acute Myelogenous Leukaemia.* Bull. of the Johns Hopkins hosp., n. 163, p. 314, ottobre 1904.

SCHINDLER. *Untersuchungen über das Auftreten der Myelocyten in Blute.* Zeitsch. f. klin. Medicin, 1904. Volume 54, pag. 512.

SCHUPFER. *Studi sulle leucemie e pseudoleucemie.* Nota I, Policlinico, Sezione Medica, 1904.

SAVORY. *A case of acute lymphatic leukaemia.* Lancet, febbr. 1904.

L. DUDGEON. *Acute lymphocytemia.* The Lancet, n. 4242, dec. 1904.

RIST e RIBADEAU-DUMAS. *Leucemie aigüe.* Presse Médicale, n. 27, 1904.

ZAMFIRESCU. *Ueber akute Leukämie.* România Med., n. 17, p. 441, 1904.

WEENEY and FARNAN. *On a case of acute lymphaemia in a child.* Brit. Medic. Journal, 25 febbraio 1905, p. 400.

WEENEY. *A case of acute limphaemia.* Brit. Medic. Journal, n. 2304, 1905, p. 401.

MAC CRAE. *Acute lymphatic leukaemia.* Brit. Medic. Journal, febbraio 1905, p. 404.

DONNAN. *A case of acute lymphatic leukaemia.* Brit. Medic. Journal, febbraio 1905, p. 408.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DI PISA
diretto dal prof. G. B. QUEIROLO

Le scosse laterali del capo quale sintoma differenziale fra le diverse localizzazioni degli aneurismi dell'aorta toracica

per il dott. A. D. BOCCIARDO, assistente.

Sull'interessante argomento delle scosse ritmiche del capo molto è stato scritto in questo decennio, senza che si raggiungessero però dei criterî precisi sul fenomeno, sulle cause che lo determinano e sulla sua importanza semeiologica.

Bolgolari, Urquhart, Piazza-Martini notarono il fenomeno in casi di aneurismi.

***

Feletti (1895) al Congresso di Roma citò due casi di aneurisma aortico i quali presentavano il sintoma di Oliver-Cardarelli, al quale sintoma l'A. attribuiva la scossa che in ambedue aveva la direzione *postero-anteriore*, e si sentiva spinto ad accettare come causa genetica il sintoma di Oliver-Cardarelli dal fatto che la scossa aumentava in evidenza quanto più l'ammalato rovesciava la testa indietro.

Bruschini e Coop in un lavoro pubblicato nel 1899 (il primo accennò a dette scosse in un suo manuale di Patologia medica pubblicato precedentemente) riportarono 7 casi da essi studiati in ammalati di aneurisma aortico, i quali presentavano evidente il polso del capo in direzione *postero anteriore*. In un soggetto sano in istato di eccitazione poterono osservare un polso appena percettibile.

Gli AA. respingono in parte la spiegazione della genesi della scossa emessa da Feletti, perchè in alcuni ammalati in cui non riuscirono a percepire la scossa laringo-tracheale, esisteva la scossa del capo che essi hanno facilmente raccolto graficamente.

La ricercano invece, in parte nella spinta in basso del bronco sinistro su cui si accavalla il sacco aneurismatico, ma principalmente nella spinta indietro che il sacco aneurismatico stesso trasmette alla trachea ed ai tessuti circostanti obbligandoli a piegarsi ad arco a concavità in avanti. Così la trachea specialmente obbliga la testa, per contraccolpo, a flettersi in avanti ad ogni diastole del sacco aneurismatico.

Gli AA. accennano alla osservazione di una scossa laterale del capo che trattano estesamente in una pubblicazione posteriore di cui parlerò in seguito.

*
* *

Dopo il primo lavoro di Bruschini e Coop segue cronologicamente un lavoro di Delpeuch intitolato « Le Signe De Musset, secousses rhytmées de la tête chez les aortiques ».

In questo lavoro l'A. descrive con un esempio chiarissimo le scosse del capo in senso *postero-anteriore* che, forse inavvertentemente, qualifica come *antero-posteriori*. Questo fatto come vedremo in seguito ha dato luogo ad equivoci che hanno portato alla ricerca della genesi del polso del capo in direzione estensoria, che in verità non fu mai osservato da alcuno.

Altro equivoco lo genera col vocabolo « hochement » del quale si serve in senso generico col significato di scossa, mentre come vedremo gli fu in seguito attribuito il significato molto preciso di scossa in senso laterale.

L'A. ha tentato nei suoi due ammalati di insufficienza aortica la compressione della nuca, come De Musset faceva per interrompere le scosse del capo. L'esito fu negativo e ciò farebbe credere che la genesi del fenomeno fosse diversa, sebbene sarebbe ovvia la spiegazione che con la pressione alla nuca si fissano i muscoli posteriori del collo, i quali ostacolano in tal modo il movimento del capo.

Relativamente al meccanismo per cui viene prodotto il fenomeno, Delpeuch lo spiega col tentativo di raddrizzamento dell'arco aortico ad ogni sistole cardiaca, il quale, per i vasi del collo trasmetterebbe le scosse al capo. Ciò invero dovrebbe produrre un innalzamento del capo, anzichè un abbassamento, come risulta che esistesse in uno dei suoi due malati dal confronto con « l'image d'une enseigne « bien connue sur le boulevard, où l'on voit un nègre qui porte un cadran sur « le ventre et salue chaque seconde d'une *inclination* de la tête avec la régularité « d'une pendule ».

Delpeuch respinge le ipotesi di Feletti, Bruschini e Coop i quali fanno dipendere la scossa del capo dalla diastole *del sacco aneurismatico*, e la respinge perchè i suoi due casi non presentando affezioni aneurismatiche avevano il polso del capo, e dà a questo sintoma valore patognomonico di affezioni aortiche in generale.

*
* *

Pochi mesi dopo, Frenkel pubblicò (*Presse médicale*, n. 94, 1900) un suo lavoro che tratta del sintoma De Musset nella pleurite di sinistra a grande versamento. Le scosse erano in detto ammalato dirette in *avanti* e verso *sinistra.*

Dette scosse non scomparvero dopo l'evacuazione di una parte del liquido e l'A. ne spiega la genesi come dipendente dalle scosse del cuore trasmesse attraverso il liquido e per la colonna vertebrale al capo.

*
* *

Segue a questo uno studio del dott. Pace, il quale, tratto in errore dal significato dei vocaboli impropriamente usati da Delpeuch, crede che questi abbia riscontrato nei suoi due ammalati scosse di tre direzioni distinte e cioè: dall'*alto*

al *basso*, veramente esistente e paragonata al saluto dell'automa del boulevard; dal *basso* all'*alto* e *laterali*, dovute queste due ultime all'impropria denominazione di antero-posteriore ed all'aver attribuito al vocabolo « hochement » un preciso significato di lateralità, cui l'A. non ha voluto dare.

Quanto alla scossa *laterale* in direzione verso *sinistra*, osservata da Frenkel, il dott. Pace la attribuisce alla più evidente pulsazione nella carotide di destra.

La scossa *postero-anteriore* la fa dipendere dalla trazione esercitata dalla trachea sulla testa; la mette cioè in dipendenza del sintoma Oliver-Cardarelli.

***

A questo lavoro fa seguito una pubblicazione del dott Coccorullo che riguarda un caso di aneurisma della succlavia destra nel quale l'A. osservò delle scosse *postero-anteriori* e *laterali*: di queste ultime non precisa la direzione. L'A. attribuisce la genesi di dette scosse a stiramenti dei muscoli del collo.

***

Nel 1901 Bruschini e Coop ripresero lo studio delle scosse laterali del capo di cui è fatto cenno nel precedente loro lavoro, e ne presero argomento per una nuova pubblicazione intitolata « Le scosse ritmiche laterali del capo negli aneurismi della brachiocefalica e della succlavia ».

Nei due ammalati osservati, gli AA. hanno riscontrato due scosse: una postero-anteriore, l'altra da sinistra a destra.

Tacendo della genesi postero-anteriore, di cui si sono già occupati nella precedente pubblicazione, gli AA. ritengono che la scossa laterale è prodotta dalla spinta che la pulsazione del sacco aneurismatico provoca sulla trachea da destra a sinistra, per cui il capo è obbligato, per contraccolpo, a muoversi in senso inverso. Coadiuva tale movimento laterale la differenza del polso totalizzato nelle due metà del collo.

***

Sotto la direzione del dott. Coop, il dott. Vigorita ha studiato il meccanismo delle scosse ritmiche del capo. In questo studio l'A., circa la direzione delle scosse del capo nei casi trattati da Delpeuch, considera queste come il dott. Pace *antero-posteriori* anzichè *postero-anteriori*.

Per dimostrare la genesi delle scosse in parola il dott. Vigorita si è servito di cani morti di recente o cloroformizzati. Ha simulato il sacco aneurismatico con una palla di gomma aumentabile di volume mediante un insufflatore Richardson col quale alternava le sistoli e le diastoli della palla stessa. Per ottenere le scosse laterali l'A. legò una delle due carotidi, ma con risultato negativo.

In seguito a queste esperienze conferma pienamente le teorie emesse dai dottori Bruschini e Coop nei loro precedenti lavori.

***

Il dott. Valentino ha pure trattato questo argomento.

Egli accenna alla scossa *postero-anteriore* che avrebbe osservato in un caso di insufficienza aortica. Tratta quindi della scossa laterale da sinistra a destra che fugace avrebbe osservato in un altro ammalato di insufficienza.

Discute quindi il caso di pleurite descritto da Frenkel che egli ama piuttosto ritenere come affetto da insufficienza aortica.

Per ciò che riguarda il meccanismo genetico, l'A., riunendo sotto il nome di « De Musset » qualunque tipo di scosse ritmiche del capo, vuole attribuirle tutte al rigurgito del sangue nel cuore, nei casi di insufficienza, nel sacco nei casi di aneurisma.

Accetta quindi la teoria del contraccolpo che presume la scossa del capo sincrona colla diastole cardiaca.

L'ultimo fra quelli che mi hanno preceduto, alla distanza di un mese dalla esposizione del mio lavoro, si è il prof. Feletti che ha inserito in una pubblicazione in omaggio a Salvatore Tomaselli due sue osservazioni sul polso estensivo del capo, pubblicazione che io non ho citata nel precedente lavoro perchè venuta a mia conoscenza alcuni mesi dopo.

Queste due osservazioni si riferiscono a due cardiopatici che presentavano insufficienza delle valvole aortiche.

Questi ammalati presentavano, secondo riferisce Feletti, delle scosse dirette dall'avanti all'indietro ed in ambedue i casi era notata un'accentuazione delle scosse allorchè l'ammalato teneva spostata indietro la testa.

Di tali scosse il Feletti riporta dei tracciati i quali però non sono registrati contemporaneamente alle grafiche del cuore o delle arterie, e ciò può dare ragione di dubbio sulla vera direzione delle scosse, cioè se *antero-posteriori*, come dice l'autore, ovvero se *postero-anteriori*. Chiunque si sia occupato dello studio di tali fenomeni sa quanto sia fallace il giudicare ad occhio sulla direzione delle scosse del capo, giacchè è chiaro che ad ogni scossa attiva segue immediatamente una scossa di contraccolpo, a direzione inversa, e quindi un giudizio soggettivo basato sulla semplice osservazione, quando questa non sia confortata da tracciati delle scosse del capo e delle pulsazioni arteriose, mi sembra avventato, giacchè, specialmente quando la scossa attiva del capo è leggermente in ritardo sulla pulsazione arteriosa, può essere ritenuta come passiva e viceversa.

Osservando i tracciati riportati da Feletti la mia obiezione potrebbe sembrare deficiente di fondamento, poichè si potrebbe obiettare che la scossa attiva è sempre più ampia che non quella passiva e che nel tracciato riportato da Feletti si trova appunto un sollevamento della grafica (che corrisponde alla scossa *antero-posteriore*) molto più accentuato dell'abbassamento che lo precede, e che quindi come scossa attiva deve appunto considerarsi la prima, cioè quella di *estensione*. Bisogna però tener conto del modo con cui la grafica è stata raccolta poichè il ragionamento sopra esposto calzerebbe completamente se la testa fosse

stata in equilibrio, cioè se la grafica fosse stata raccolta col soggetto in posizione eretta. Il prof. Feletti ha invece posto il soggetto in posizione supina, colla testa appoggiata su una fiaschetta di gomma in comunicazione con una capsula di Marey. In tale posizione ai movimenti flessorî del capo poneva freno non indifferente il peso stesso del capo, mentre questo si addizionava alla forza che determinava i movimenti estensorî: niente di più naturale quindi che la scossa di *estensione* risulti, apparentemente, molto più ampia.

La ragione di tali scosse estensive, osservate da lui, per la prima volta, il professore Feletti la ritrova nel fatto che, esistendo nei suoi due ammalati un certo grado di ateromasia delle carotidi, il sangue giungeva per queste al capo in anticipo su quello proveniente dalle vertebrali e che quindi la massa sanguigna trasmetteva al capo anteriormente un impulso dal basso all'alto estrinsecantesi nelle scosse estensive sopra menzionate.

Durante l'anno 1902 io ho preso a trattare questo argomento; sulle mie osservazioni e sulle conclusioni a cui esse mi condussero, riferì il prof. Queirolo nella lezione di chiusura il 14 giugno di quell'anno.

Io avevo studiato le scosse ritmiche del capo in individui sani, in individui affetti da insufficienza aortica, in soggetti con ipertrofia cardiaca dipendente da insufficienza mitralica ed infine in individui affetti da aneurisma della porzione ascendente dell'aorta.

Le scosse del capo osservate in questi soggetti, furono controllate mediante grafiche simultanee delle scosse e del capo e delle pulsazioni delle radiali o delle carotidi, ovvero del cuore, o della bozza aneurismatica.

In tali ricerche io ho fatto sempre ricorso ad una disposizione simile a quella già usata da Bruschini e Coop

La persona da esaminare, comodamente seduta, poggiava lievemente il mento sul bottone di un tamburo esploratore rivolto in alto e contemporaneamente una una delle sezioni temporo-parietali si accostava appena al bottone di un altro tamburo disposto lateralmente.

Oppure il bregma ed il mento erano contemporaneamente esplorati od altrettanto facevo per le due regioni temporo-parietali. In tal modo ottenevo dei tracciati che completati con quello del polso, carotideo, del cuore e della bozza aneurismatica (a seconda dei casi) mi permettevano non solo di concludere in quale direzione fosse realmente la scossa del capo, ma di verificare altresì il rapporto di tempo con gli altri tracciati.

Le scosse del capo in tal modo osservate nei soggetti che si offrirono al mio studio, oltre quelle in direzione *postero-anteriore* che si notavano più o meno accentuate in quasi tutti i casi da me osservati, erano dirette da *destra* a *sinistra* negli individui sani, nei casi di ipertrofia cardiaca dipendente da insufficienza mitralica, come pure nei casi di insufficienza aortica, mentre nei casi di aneurisma del ramo ascendente dell'aorta, le scosse laterali erano dirette da *sinistra* verso *destra*.

La ragione di tali scosse io l'ho ricercata sull'azione che possono esercitare i vasi sottoposti alla pressione provocata dalla sistole cardiaca sull'equilibrio del

capo che riposa sul fulcro rappresentato dalla colonna vertebrale, equilibrio che è mantenuto dalla forza equivalente antagonista dei muscoli cervicali.

Per ciò che riguarda le scosse *postero-anteriori*, le quali a mio giudizio non assumono alcuna importanza sintomatica, io ne attribuisco la causa a quelle due curve che ognuna delle arterie vertebrali segue nel tratto che intercede tra il forame intertraversario dell'epistrofeo ed il grande foro occipitale, pel quale entrano nel cranio.

Ad ogni aumento di pressione provocato dalla ondata arteriosa, dette curve tentano di raddrizzarsi, subendo in tal modo un allungamento e provocando una spinta dal basso all'alto sull'occipite in prossimità del fulcro rappresentato dalla colonna vertebrale. In condizioni normali di funzione cardiaca e di validità dei muscoli cervicali, tale azione non ha una esplicazione apprezzabile; ma allorchè, sia per un aumentato impulso cardiaco, sia per una menomata tonicità muscolare, i muscoli posteriori del collo non riescono a contrapporre un freno a questa forza, necessariamente questa deve esplicarsi con dei movimenti ritmici del capo, in rapporto alle sistoli cardiache, movimenti che saranno facilmente apprezzabili quali cenni affermativi del capo stesso.

Più complessa e varia è la genesi delle scosse laterali del capo, le quali possono, in determinata direzione, riscontrarsi anche negli individui sani, come fu riscontrato per la prima volta da me e da Frenkel. Anche in questo ordine di scosse è da ritrovarsi la causa nella curva a grande raggio, a concavità interna, che seguono, nel loro percorso, le due carotidi, le quali pure, sotto l'azione della pressione interna a cui sono sottoposte, tentano ambedue di raddrizzarsi imprimendo al capo, ognuna per conto proprio, un movimento di flessione verso il lato opposto: ma qui esistono due forze contrarie che, se uguali, si eliminano e quindi il fenomeno non si appalesa.

Però, come io ho potuto osservare, sia negli individui sani, in condizione di eccitamento della funzione cardiaca, sia nei soggetti che presentano insufficienza aortica od ipertrofia del ventricolo sinistro, dipendente da insufficienza mitralica, è facile constatare l'esistenza di scosse laterali del capo, che mediante l'iscrizione grafica possono evidentemente dimostrarsi dirette da *destra* a *sinistra*, in corrispondenza di tempo coll'ondata arteriosa.

Questo fatto coincide sempre con una più energica pulsazione della radiale destra in confronto con quella di sinistra. La causa di tale fenomeno, io l'ho attribuita al fatto che la brachiocefalica trae origine dall'aorta più prossimamente al cuore che non la carotide sinistra e che quindi tutti gli attriti che offre l'aorta in quel tratto che divide le due arterie, vanno a scapito della pressione del vaso più lontano.

Nei casi di aneurismi del ramo ascendente dell'aorta, le scosse del capo si manifestano invece da *sinistra* a *destra*, e qui ci ritroviamo davanti ad un fatto patologico rappresentato dalla sacca aneurismatica che porta certamente una modificazione delle condizioni idrauliche e che molto presumibilmente anderanno a scapito del lume della brachiocefalica, sulla quale evidentemente la bozza aneurismatica esercita una pressione coartandone le fisiologiche espansioni e dimi-

nuendo la quantità del sangue che in essa può riversarsi. Sta di fatto che in simili casi la carotide di sinistra ha una pulsazione molto più evidente che non la omonima di destra.

Mi piace qui aggiungere due casi osservati da Bruschini e Coop, uno di aneurisma della brachiocefalica, l'altro della succlavia destra, in cui fu controllata l'esistenza di scosse laterali dirette da *sinistra* verso *destra*. A riguardo dell'aneurisma della brachiocefalica è ovvio come la pressione del sangue si attenui grandemente incontrando sul suo cammino un'ampolla dilatabile, e che quindi oltre l'aneurisma la pressione nel vaso sia grandemente diminuita. Quanto al caso dell'aneurisma della succlavia è logico che quello serva di scarico a gran parte del sangue proveniente dalla brachiocefalica che in tal modo fornisce poco sangue alla carotide. Da ciò la pulsazione più energica della carotide sinistra e la sua prevalente azione sul movimento laterale del capo.

Le conclusioni a cui io ero giunto col mio precedente lavoro che ho qui molto succintamente riassunto, sono le seguenti:

1° Esistono anche fisiologicamente scosse ritmiche del capo: queste sono dirette da *destra* a *sinistra* e dall'*indietro* all'*avanti* e sono in relazione di tempo coll'ondata arteriosa;

2° Queste scosse si osservano cogli stessi caratteri anche nell'insufficienza aortica ed in casi di vizi cardiaci accompagnati da ipertrofia del ventricolo sinistro;

3° Nei casi di aneurismi del ramo ascendente dell'aorta, della succlavia destra, del tronco brachiocefalico, si hanno oltre le scosse *postero-anteriori* (le quali possono mancare) anche delle scosse laterali da *sinistra* a *destra* che possono considerarsi come patognomoniche di tali affezioni.

A questo mio lavoro segue immediatamente, in ordine cronologico, una pubblicazione di Frenkel sulla *Revue de Médecine*, del 10 luglio 1902, in cui, sotto il titolo: *Des secousses rythmiques de la tête chez les aortiques et chez les personnes saines*, l'autore riprende la discussione sul caso che era già stato oggetto di una sua pubblicazione e che era stato argomento di critica da parte di Valentino.

A questo lavoro fa seguire delle conclusioni che si possono riassumere brevemente: L'A. rileva che possono riscontrarsi nell'uomo sano delle scosse del capo, specialmente nei giovani soggetti e più sovente negli individui attempati; che tali scosse si compongono di una oscillazione principale e di una o più secondarie. L'oscillazione comincia col principio della sistole cardiaca e finisce prima del termine di questa o contemporaneamente; le oscillazioni secondarie sono dovute all'inerzia del capo.

Le oscillazioni della testa, scrive Frenkel, possono avere una direzione *antero-posteriore* o *laterale*, o *latero-anteriore*, a seconda dei soggetti e possono variare anche nello stesso soggetto.

Per ciò che concerne la via di trasmissione dei movimenti cardiaci fino alla testa, discute se deve attribuirsi ai movimenti trasmessi per la colonna vertebrale, oppure se si deve ritenere che esista un'analogia coi movimenti o scosse del piede che si osservano nei soggetti seduti, a gambe accavallate, in modo

che il cavo popliteo di una gamba (quella che presenta le scosse) posi sul ginocchio dell'altra. Nel caso che una analogia si possa istituire, Frenkel riterrebbe questa una prova che la scossa al capo si trasmette per via sanguigna.

Sarebbe qui il caso di discutere se Frenkel, al pari di Feletti, abbia osservato delle scosse estensorie del capo, giacchè nelle sue conclusioni parla della direzione *antero-posteriore*; ma è lecito arguire ch'egli intenda parlare solo del piano in cui si compiono i movimenti, giacchè il soggetto che diede origine a questo lavoro è lo stesso di cui si occupò precedentemente, in cui furono osservate da Frenkel stesso le scosse in direzione *postero-anteriori*, cioè affermative. Del resto a mio giudizio dette scosse nel piano postero-anteriore non acquisteranno mai un'importanza tale da richiedere una più appropriata e più precisa indicazione della direzione delle scosse stesse.

L'ultimo lavoro sull'argomento, si è una pubblicazione fatta dal dott. Bucco nella *Riforma medica* (n. 8, 1903), sotto la denominazione di « Scosse ritmiche del capo nell'ipertensione con arteriosclerosi » in cui è mantenuto un errore di interpretazione di lavori precedentemente pubblicati, errore che io ho segnalato e chiarito in una mia comunicazione fatta al Congresso di medicina interna che ebbe luogo in Roma nel mese di ottobre nel 1902.

Il dott. Bucco sostiene al pari di Feletti l'esistenza della scossa del capo estensiva, ma di questa non dà alcun tracciato, mentre riporta le grafiche delle scosse laterali.

Le conclusioni di tale lavoro concordano con quelle emesse da Feletti sia per l'esistenza della scossa estensiva, che per la causa che le determina.

***

Nel mio precedente lavoro io avevo esposto i risultati delle mie osservazioni e per ciò che riguarda il sintoma nei casi di aneurisma avevo dovuto limitarmi alla sintomatologia offerta dalle scosse del capo nei casi di aneurisma della porzione ascendente dell'aorta, della brachiocefalica, della succlavia destra.

Non mi si era offerta l'occasione di studiare il sintoma delle scosse in casi che presentassero l'aneurisma impiantato sull'aorta oltre il punto di biforcazione della brachiocefalica, per poter stabilire quali modificazioni potessero eventualmente rilevarsi nella direzione delle scosse stesse.

Il caso mi si è presentato quest'anno e, come si vedrà più innanzi, presenta nella sintomatologia delle scosse del capo, dei dati interessanti che possono assumere una importanza semeiotica speciale: si tratta di certo V... N... di anni 62, nato e domiciliato a Pisa, di professione commesso di studio, coniugato.

Notizie anamnestiche. — Nulla di notevole si riscontra nel gentilizio e nel periodo dell'infanzia, dell'adolescenza.

All'età di 22 anni durante il periodo del servizio militare contrasse la sifilide, di cui non ricorda alcuna altra manifestazione all'infuori della lesione iniziale e di una adenopatia inguinale. Come cura gli fu consigliato l'ioduro di potassio che usò per molto tempo: non gli fu mai consigliato l'uso di preparati mercuriali. Da tale epoca (1867) ha sempre goduto buona salute fino a quattro anni or sono.

Verso l'età di 30 anni tolse moglie, dalla quale ebbe otto figli, due dei quali morirono in tenera età, l'uno per difterite, l'altro per tubercolosi migliare acuta.

È stato discreto fumatore e bevitore.

Quattro anni or sono fu colto e soffrì a lungo di nevralgie intercostali multiple, più intense a destra, e di cardiopalmo.

Ricorse al medico che non riscontrò alcuna alterazione cardiaca, ma rilevò l'esistenza di albuminuria.

In seguito si manifestò un lieve catarro bronchiale a decorso subcronico con tosse che sorprendeva l'infermo al mattino ed alla sera in forma accessionale.

Da circa un anno notò una pulsazione in corrispondenza del 2° spazio intercostale sinistro, che andò rapidamente accentuandosi, e fu colto da brevi accessi dispnoici alla più lieve fatica e da dimagramento.

Stato attuale ed esame obbiettivo. – Uomo di statura elevata con sviluppo scheletrico regolare, masse muscolari piuttosto flaccide, pannicolo adiposo scarso, colorito della cute pallido, delle mucose visibili roseo pallido; sensorio integro.

All'ispezione del torace presenta un maggiore ampliamento di tutta la metà anteriore sinistra, ed in special modo della regione sottoclavicolare e mammaria. Dette regioni e la metà superiore dello sterno vengono ad ogni sistole sollevate in massa. Il giugolo e la regione destra del collo presentano anch'esse una pulsazione diffusa; al disopra del giugolo non si nota alcuna tumefazione. A livello del 2° spazio intercostale, fra la linea marginale sinistra dello sterno e l'emiclavicolare si nota una evidentissima pulsazione che solleva energicamente il corrispondente tratto di muscoli intercostali.

La palpazione in detta regione non permette di apprezzare fremito vibratorio.

La percussione fa rilevare una ottusità assoluta limitata a destra pressochè dalla linea marginale destra dello sterno, superiormente dal margine superiore della seconda costa.

L'urto della punta del cuore non è visibile nè palpabile, ma se ne determina l'ubicazione mediante la percussione, al VI spazio intercostale tra le linee papillare verticale ed ascellare anteriore. L'ascoltazione alla punta del cuore fa percepire il 1° tono assai debole. Sul focolaio dell'arteria polmonare il 2° tono si apprezza intensissimo ed ivi lo stetoscopio viene potentemente sollevato dalla pulsazione testè ricordata.

Sul focolaio aortico il 1° tono è quasi scomparso, mentre odesi accentuato il 2° tono.

Il polso della radiale sinistra è alquanto più debole del corrispondente di destra, così pure si osservano pulsazioni più deboli della carotide di sinistra in confronto della omonima di destra.

Non si nota un sensibile ritardo tra il polso delle carotidi e quello delle femorali, nè tra la radiale sinistra e la destra.

Manca qualsiasi segno di stasi venosa.

Non esiste il sintoma di Olliver-Cardarelli.

Non si apprezza alcun rumore di soffio sui varî focolai nè sui vasi del collo, nè lungo lo sterno.

All'esame dell'apparecchio respiratorio si nota che le due metà toraciche non si espandono simmetricamente durante gli atti respiratorî: la metà toracica di sinistra presenta le espansioni più limitate. Colle ispirazioni profonde vengono causati accessi violenti di tosse, durante la quale ogni nuovo atto ispiratorio è accompagnato da sibilo e da un rumore che fa pensare all'esistenza di una stenosi tracheale. La voce conservasi pressochè normale.

La percussione fa rilevare una marcata ipofonesi della regione dell'apice sinistro, ed ipofonesi meno marcata, ma sempre bene apprezzabile si rileva colla percussione sulle regioni sottoscapolare, infrascapolare (metà sinistra), sotto clavicolare ed ascellare pure di sinistra.

L'esame delle urine offre i seguenti risultati: quantità cmc. 1800, colorito pallido, aspetto limpido, peso specifico 1014. Urea totale eliminata nelle 24 ore gr. 23. Albumina 0.5 °/₀₀.

Dal primo esame dell'ammalato, appariva chiaramente che trattavasi di un caso di aneurisma dell'aorta toracica, molto sviluppato; ma restava a decidere quale fosse il punto dal quale si era sviluppato.

L'esistenza della bozza pulsante a sinistra poteva far nascere spontanea la idea che si trattasse di un caso dell'arco dell'aorta, ma poteva pure trattarsi di un caso simile a quelli descritti da Baccelli, Concato, Pessichetti, Merendino, Cardarelli, Aglesio ed altri, e che io stesso ho avuto agio di osservare e riconoscere mediante radiografia, nei quali per quanto l'aneurisma appartenga all'aorta ascendente, questo può estrinsecarsi verso sinistra, sviluppandosi prevalentemente nel margine concavo od interno dell'arteria: ed a questa ipotesi poteva indurre il fatto della spostata ottusità interna che raggiungeva quasi il margine destro dello sterno.

Avendo osservato che l'ammalato presentava delle scosse ritmiche del capo, pensai di raccoglierne la grafica, per trarre da quella una indicazione di diagnosi. Questa diede come risultato una evidente scossa del capo in direzione da destra a sinistra, generalmente alquanto in ritardo sulle pulsazioni della bozza aneurismatica, come risulta dalla grafica stessa riportata.

Tale risultato, ritenendo l'aneurisma appartenente alla porzione ascendente dell'aorta, contraddiceva pienamente alle conclusioni a cui io precedentemente ero giunto; era quindi logico che l'aneurisma appartenesse ad altra porzione della aorta, e di questo volli sincerarmi eseguendo la radiografia del soggetto, la quale toglie ogni dubbio sulla localizzazione dell'aneurisma stesso.

Infatti come evidentemente risulta dalla prova radiografica che io presento, l'aneurisma deve necessariamente trarre la sua origine oltre l'arco dell'aorta e precisamente nel tratto discendente; e questo si desume dalla conformazione della sacca aneurismatica stessa che rappresenta uno sferoide leggermente schiacciato nel diametro trasversale del torace e che occupa esclusivamente una parte della metà toracica sinistra senza punto interessare quella destra. In caso diverso l'aneurisma, molto probabilmente, si sarebbe fatto strada nel mediastino ed avrebbe egualmente compreso ambedue i polmoni.

Stabilita quindi la localizzazione di origine dell'aneurisma stesso, controllata

mediante la grafica la direzione delle scosse, non resta che a spiegare il meccanismo idraulico che a questa diversa forza esplicantesi sul movimento del capo, presiede.

Abbiamo veduto che gli aneurismi del tratto ascendente dell'aorta danno scosse dirette da sinistra a destra e ne ho ricercata la causa in una probabile compressione del tronco brachiocefalico; nel caso attuale una simile causa potrebbe addebitarsi al fenomento, cioè la compressione della carotide sinistra, e ciò darebbe ragione sufficiente; ma altra causa potrebbe pure essere ammessa ancorchè potesse escludersi la eventuale compressione.

La sacca aneurismatica impiantata in prossimità dell'origine della carotide sinistra rappresenta uno scarico alla pressione che si determina ad ogni sistole cardiaca ed è quindi logico che la carotide sinistra risenta in lieve grado della ondata arteriosa, ricevendo così, rispetto alla carotide destra, un impulso minore alla distensione e permettendo la flessione a sinistra del capo.

Qualunque sia la causa che genera tale fenomeno, il sintoma rappresentato dalle scosse del capo nelle due diverse localizzazioni dell'aneurisma aortico, è diverso e può quindi presentare in unione agli altri dati semeiotici un modo di differenziare le due diverse localizzazioni, accettando, come i casi riportati dimostrano, che gli aneurismi del ramo ascendente dell'aorta, del tronco brachiocefalico e della succlavia destra danno origine a scosse laterali del capo da *sinistra* a *destra* e che invece negli aneurismi del tratto discendente si osservano scosse in senso contrario, cioè da *destra* a *sinistra*.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. BACCELLI.
(Sezione di semeiotica medica - Prof. A. ZERI)

Le pulsazioni del tubo laringo-tracheale — Il doppio battito laringo-tracheale — Il polso laringeo-ascendente

del dott. ANGELO SIGNORELLI, aiuto di semeiotica.

Il tubo laringo-tracheale, immobile di per sè, ma passivamente spostabile in varie direzioni, può in talune determinate circostanze presentare sia all'ispezione che alla palpazione delle scosse ritmiche, le quali gli sono trasmesse dai contigui tubi arteriosi, aortico e polmonare. A fondamento del fenomeno sta dunque il dato anatomico che l'aorta con le sue diramazioni e l'arteria polmonare contraggono rapporti ab-

bastanza intimi col tubo laringo-tracheo-bronchiale; ed è l'arco dell'aorta con i suoi tronchi maggiori quello che ha rapporti ancora più intimi con la trachea ed il bronco di sinistra. Ora se al dato anatomico aggiungiamo il dato funzionale della pulsatilità dei detti tronchi arteriosi ed ancora altre determinate condizioni statico-dinamiche, che qui appresso saranno da noi specificate, evidenti apparanno le ragioni del fenomeno ed il significato che a questo si dovrà attribuire.

In condizioni normali, nonostante che l'arco dell'aorta poggi contro le pareti anteriore e laterale sinistra della trachea, sì da imprimere su di questa una impronta leggera (impronta aortica), il tubo laringo-tracheale non è affatto pulsante; e non è pulsante anche ricorrendo a quelle manovre, le quali hanno per obbietto di favorire ed estendere il contatto tra i due tubi, aereo e vascolare. Dunque il semplice contatto della trachea con l'arco dell'aorta, il pulsare normale di questa, non sono condizioni sufficienti a provocare il battito laringo-tracheale.

Condizioni indispensabili e *fondamentali* perchè il fenomeno si verifichi sono:

1° che il tubo laringo-tracheale sia spostabile;

2° che detto tubo sia a contatto immediato con uno dei grossi vasi arteriosi: arco dell'aorta, tronco innominato, carotide sinistra, arteria polmonare.

La prima di queste condizioni è ovvia ad intendersi ed oltre che su criteri d'induzione si basa su criteri obbiettivi di fatto. Cioè vi sono casi di tumori cospicui del mediastino, i quali spingendo maggiormente l'arteria a ridosso della trachea, dovrebbero in genere facilitare la trasmissione del battito arterioso al laringe: invece il battito non si constata quasi mai e ciò secondo noi dipende principalmente dal fatto che la trachea, compressa ed ostacolata nei suoi movimenti dal tumore media stinico, non può secondare l'arteria nell'impulso che questa le tra smette.

Noi abbiamo avuto occasione di attentamente studiare tre casi di cospicui tumori del mediastino: un linfoma del timo, un linfoadonoma delle ghiandole peribronchiali, ed un carcinoma di queste istesse ghiandole. Ebbene in tutti e tre i casi (controllati all'autopsia) si aveva una immobilizzazione della trachea ed in un caso la trachea ed il laringe erano fortemente deviati a sinistra, senza che esistesse o si potesse provocare pulsazione alcuna.

Quanto alla seconda condizione, che cioè il tubo laringo-tracheale sia a contatto immediato con uno dei grossi vasi arteriosi, è anche ovvia ad intendersi. Il contatto dev'essere immediato e non mediato, perchè se si suppone interposto tra il tubo laringo-tracheale e l'arteria un tu-

more solido, questo essendo cattivo trasmettitore delle pulsazioni arteriose e slontanando nel contempo il vaso dalla trachea, non agevola ma ostacola la realizzazione del fenomeno.

Ora, ritenendo come indispensabili e fondamentali le due citate condizioni, è necessario invocare le seguenti altre:

1ª *che il contatto fra tubo laringo-tracheale e grossa arteria sia più esteso del normale;*

2ª *che le pulsazioni arteriose siano più valide e manifeste.*

Tali due ordini di fattori possono agire isolatamente o l'uno associato all'altro: talchè alcune volte il fenomeno è spiegato ad esempio unicamente per il maggiore addossamento dell'aorta alla trachea, altre volte è necessario invocare tale maggiore addossamento insieme a pulsazioni più energiche delle arterie e così via.

Qui è bene discutere fattore per fattore isolatamente; e solo dopo tale discussione si potranno bene intendere come e quando i vari fattori si associno e convergano ad un fine comune.

1ª *Che il contatto fra tubo-laringo-tracheale e grossa arteria sia più esteso del normale:*

a) da cagione estrinseca (per maggiore addossamento).

Questa condizione si può realizzare quando o la trachea da una parte oppure un grosso vaso abitualmente a contatto della trachea dall'altra siano spinti, l'uno contro l'altro, in modo che i due tubi si pongano a contatto per una porzione più estesa della loro superficie. Ora ciò è possibile per piccoli tumori del mediastino, che non ostacolano i movimenti della trachea; o per soverchia ristrettezza del cavo mediastinico, dimodochè gli organi in esso contenuti sono come stipati nello stesso limitato spazio. Tali due citate evenienze s'incontrano appunto nei tubercolosi, in alcuni dei quali è dato constatare delle leggere pulsazioni laringo-tracheali.

Però se il semplice maggiore addossamento spiega il battito laringo-tracheale, non sempre in realtà esso è l'unica causa del fenomeno e per lo più concomitano l'azione concitata del cuore e le più energiche pulsazioni dei vasi.

Il caso citato da Castellino, di pulsazioni del tubo laringo-tracheale per tumore dell'esofago, potrebbe essere spiegato per un maggiore addossamento della trachea all'aorta, addossamento dipendente dal tumore, che forse respingeva la prima contro la seconda;

b) da cagione intrinseca (per ectasia di un grosso tronco arterioso).

Questa è la cagione più frequente e più importante.

Per essa ectasia si vengono a realizzare quasi sempre le stesse con-

dizioni che nel caso precedente, cioè si viene ad avere un contatto più esteso del normale tra i due tubi aereo e sanguigno ed ancora spesso intervengono altre speciali condizioni, che qui cercheremo di analizzare.

Noi distinguiamo l'ectasia semplice dall'ectasia aneurismatica.

L'ectasia semplice per lo più riguarda l'aorta ascendente e l'arco dell'aorta. Qui si verifica quasi costantemente un più esteso contatto fra la trachea (talora bronco sinistro) e l'aorta, e in questo caso tale maggiore contatto spiega la pulsazione laringo-tracheale.

Nell'ectasia aneurismatica invece non è sempre il maggiore contatto che spiega la pulsazione (poichè vi sono casi di piccoli aneurismi in cui la pulsazione si verifica lo stesso), ma bisogna ancora invocare la specificità del battito aneurismatico, e i mutati rapporti reciproci tra tubo tracheo-laringo-bronchiale e tubo arterioso.

Che un aneurisma (e qui intendiamo parlare dell'aneurisma sacciforme) pulsi in modo disforme da un'arteria normale o semplicemente ectasica, è un fatto più che cognito e al prof. Baccelli ritorna il merito dell'aver fissato con precisi termini le caratteristiche dell'impulso e del battito aneurismatico.

L'aneurisma costituisce per lo più come un secondo cuore, che ha polsi molto più manifesti ed intensi che non un'arteria comune, che ha battito doppio, a volte anche triplice, sollevante ed espansivo.

Ora per tali speciali caratteri del battito aneurismatico si spiega la pulsazione laringo-tracheale, e talora questa pulsazione, dipendente da aneurisma, ha sue caratteristiche, che più avanti specificheremo.

Intanto qui ci è dato affermare che a parte ed indipendentemente dal maggiore e più esteso contatto fra tubo laringo-tracheale e tubo arterioso, negli aneurismi sono l'intensità e la specificità del battito gli elementi dai quali in principal modo dipende il polso laringo-tracheale.

Oltre a ciò un aneurisma può indurre dei mutamenti nei rapporti reciproci tra tubo laringo-tracheo-bronchiale e tubo arterioso, così come ad esempio avviene nell'aneurisma dell'angolo d'inflessione di sinistra dell'arco, in cui si ha uno spostamento ed una trazione in basso di tutto il tubo aereo.

2° *Che le pulsazioni arteriose siano più valide e manifeste.*

Tale cagione può bastare, in taluni determinati casi, a provocare il battito laringo-tracheale; e così in taluni casi di cardiopalmo, nel morbo di Basedow, e nelle ipercinesie cardiache in genere si è talora constatata la presenza del fenomeno. Però raramente tale cagione è la sola a provocare il polso laringo-tracheale, ma invece spesso si associa alle altre avanti esaminate, e queste sarebbero le cagioni fondamentali, quella rappresenterebbe invece una cagione determinante occasionale.

Per altro noi pensiamo che in quei casi di esagerata attività cardiaca, nel cardiopalmo, ecc., siccome si determina sempre una dilatazione transitoria dei grossi vasi in prossimità del cuore e specie dell'aorta (come attestano gli studi del Grocco e della nostra scuola), non sono soltanto le pulsazioni arteriose più valide e manifeste che spiegano il polso laringo-tracheale, ma ancora per la temporanea ectasia dell'aorta interviene la prima delle condizioni che avanti specificammo.

Nel maggior numero dei casi, contatto più esteso del normale tra tubo laringo-tracheale e grossa arteria e pulsazioni arteriose più valide e manifeste si associano; e il battito laringo-tracheale dipende da ambedue queste condizioni, mentre una sola non è sufficiente a provocarlo.

Semeiologia del battito-laringo-tracheale.

Il battito laringo-tracheale si può apprezzare tanto all'ispezione che alla palpazione, talchè noi distinguiamo un *battito visibile* ed un *battito palpabile*. Quest'ultimo è di gran lunga più frequente a verificarsi ed è più importante per le deduzioni diagnostiche che da esso si possono trarre.

* * *

Il *battito laringo-tracheale visibile* si constata facendo disporre l'infermo in modo che il collo ed il laringe siano bene illuminati. Dapprima si fa stare il paziente nel decubito dorsale, disteso nel letto; poi nel decubito seduto a capo normalmente flesso, e poi ancora nello stesso decubito ma a capo iperesteso sulla colonna cervicale.

Il laringe deve essere ispezionato a luce tangente, perchè talune volte escursioni e pulsazioni minime possono sfuggire se l'ispezione si fa dall'alto al basso.

Già nel decubito dorsale è dato alcune volte poter constatare il battito laringeo. Così in un nostro infermo, affetto da aneurisma cupoliforme dell'ultima porzione dell'arco dell'aorta e della prima porzione dell'aorta toracica (diagnosi controllata all'autopsia), notammo: laringe nettamente pulsante all'ispezione, anche quando l'infermo è nel decubito dorsale. Le pulsazioni si compiono dall'alto in basso, e sono manifeste unicamente quando il laringe si viene ad innalzare per l'espirazione (in questo infermo le escursioni respiratorie del laringe erano abbastanza accentuate); e si tratta di due scosse ravvicinate, a cui sussegue una pausa lunga, che corrisponde alla inspirazione (durante la quale il laringe non è più manifestamente pulsante all'ispezione).

Tale battito visibile era manifesto anche facendo porre l'infermo a sedere e più a capo iperesteso sulla colonna cervicale che a capo normalmente flesso. Tali dati, rilevabili all'ispezione, erano confermati dalla palpazione, cioè a dire sia applicando semplicemente due dita sul laringe, sia ricorrendo alle manovre di Olliver e del Cardarelli, si riesciva a bene mettere in rilievo un accentuato polso laringeo discendente.

Da questa osservazione scaturiscono diverse importanti considerazioni a proposito del battito visibile laringeo. E cioè:

In primo luogo, per il fatto che esso battito non era costante ma solo si manifestava quando il laringe veniva ad essere innalzato nella espirazione, si deduce che anche il battito visibile è legato a speciali condizioni, le quali sono le stesse di quelle innanzi invocate per la spiegazione del battito palpabile. Infatti nell'infermo da noi osservato, il battito si appalesava allorchè il tubo laringo-tracheale veniva ad essere spostato in alto (nell'espirazione), e siccome si trattava di un aneurisma dell'ultima porzione dell'arco e della convessità di questo, lo spostamento in alto del laringe significava più esteso contatto tra il sacco aneurismatico e la trachea.

Un'altra considerazione ancora più importante proviene dal fatto dell'aver noi potuto apprezzare la direzione del movimento o scossa pulsatoria impressa al laringe; cioè a dire in taluni casi è possibile stabilire in quale direzione il laringe pulsi, e ciò è apprezzamento di un qualche valore, perchè ci permette di stabilire con una certa approssimazione in quale punto del tubo laringo-tracheale viene ad essere maggiormente applicato il vaso, ectasico o pur no, o meglio l'accresciuto impulso dal vaso istesso dipendente. Ma sulla direzione delle pulsazioni laringotracheali torneremo più appresso.

Oltre la già riferita osservazione, noi abbiamo potuto apprezzare lo stesso sintoma in altri aneurismatici.

In un aneurisma del tronco brachiocefalico, si aveva una distinta pulsazione laterale sinistra del laringe; in un altro aneurisma della convessità e dell'ultima porzione dell'arco si apprezzava, ma non costantemente, un polso visibile; però in tal caso non potemmo giustamente stabilire quale fosse la direzione del movimento impresso al laringe, stante che la pulsazione era poco manifesta. In questo infermo ancora il polso visibile non era costante, ma compariva soltanto a cuore concitato; il polso palpabile era invece costante.

In un altro infermo ancora, con notevole ectasia, non aneurismatica, della porzione ascendente e trasversa dell'arco, con insufficienza delle valvole aortiche e notevole ipertrofia del ventricolo sinistro, si

notava nel decubito supino, un polso visibile laringeo, cui faceva riscontro alla palpazione un polso palpabile discendente.

All'infuori di tali contingenze (aneurisma dell'aorta e notevoli ectasie dell'aorta istessa), noi non abbiamo mai potuto mettere in rilievo un vero polso visibile; talchè ci è dato qui esprimere il convincimento che tutte le volte che si vede il laringe animato da scosse pulsatorie, si deve pensare ad un'ectasia, per lo più aneurismatica, dell'aorta.

Non bisogna scambiare il polso visibile laringeo con le pulsazioni carotidee, che sono pur frequenti e talvolta sì accentuate, da far sembrare pulsante tutta la regione anteriore del collo.

Ad ovviare al facile errore ci aiuta la palpazione, mediante la quale noi ci possiamo sempre assicurare donde proceda la pulsazione e se è propria delle carotidi o se appartiene anche al laringe.

Quanto alla direzione del movimento pulsatorio noi abbiamo potuto distinguere all'ispezione un polso laringeo discendente, un polso laterale destro ed un polso laterale sinistro. Il primo nell'aneurisma della convessità dell'arco, il secondo in casi di aneurisma della porzione trasversa dell'arco; il terzo in un aneurisma del tronco brachio-cefalico. Del valore diagnostico che hanno le diverse varietà del polso laringeo, diremo a proposito del polso palpabile. Quello però che qui possiamo ancora affermare è che anche all'ispezione si può stabilire in taluni casi la varietà del polso laringeo.

* * *

Il *battito laringo-tracheale palpabile* è il segno del quale suole comunemente parlarsi. Per metterlo in rilievo si può ricorrere a svariate manovre, ognuna delle quali ha sue proprie particolarità. Noi abbiamo sistematicamente ricorso:

a) Alla palpazione semplice diretta del laringe.

b) Alle manovre del Cardarelli.

c) Alle manovre dell'Olliver.

Per la palpazione semplice diretta basta apporre l'indice e il pollice della mano destra contro la cartilagine tiroide, come se questa si volesse stringere fra le dita: e senza imprimere al laringe movimento alcuno, si fa attenzione se si percepiscono o pur no speciali scosse vibratorie e ove esistano quali ne sono i caratteri principali.

Per tale metodo d'indagine è necessario tener conto della diversa fase del respiro, cioè a dire le dita che palpano devono seguire il laringe nelle minime escursioni respiratorie ed apprezzare se il battito sia sempre palese o non piuttosto compaia e scompaia a seconda che esso laringe si abbassa e s'innalza per l'inspirazione e l'espirazione. La

palpazione semplice diretta del laringe si deve praticare sia nel decubito supino, che nel decubito seduto, ed a capo normalmente flesso, come a capo iperesteso sulla colonna cervicale.

Le manovre del Cardarelli consistono nel far disporre l'infermo seduto col capo arrovesciato all'indietro; poi coll'indice della mano destra applicato contro la cartilagine tiroide di destra si respinge leggermente il laringe dal lato opposto, cioè da destra verso sinistra; ed ancora con lo stesso dito applicato sul tiroide di sinistra si respinge il laringe da sinistra a destra. Anche in questo caso, quando la pulsazione si percepisce, è necessario fissarne i caratteri.

Le manovre dell'Oliver consistono nel far disporre l'infermo come per le manovre precedenti (del Cardarelli); indi si uncina il laringe proprio in corrispondenza della cartilagine cricoide, afferrandolo con l'indice ed il medio della mano destra, e quando si è bene uncinato s'imprime al laringe stesso un leggero e delicato movimento d'innalzamento e anche di spostamento all'indietro contro la colonna cervicale.

Tutte queste manovre devono essere praticate con la massima cautela e delicatezza, sia perchè una manovra brusca riesce a chiunque sgradevole e determina una specie di difesa involontaria dei muscoli che governano i movimenti del laringe, cosicchè la ricerca si fa molto disagevole, sia perchè, data la possibilità dell'esistenza di una sacca aneurismatica adesa alle pareti della trachea o di un grosso bronco, uno spostamento brusco potrebbe indurre una sovradistensione della sacca e financo la rottura, come in qualche rarissimo caso pur è avvenuto.

I tre diversi metodi di palpare il laringe, se non sono identici nella tecnica, non sono nemmeno identici nelle rispondenze semeiologiche che danno, cioè a dire il battito laringo-tracheale constatato con una delle tre proposte manovre, può non essere constatato con le due restanti manovre ed ancora le particolarità che si colgono con una di esse non sono identiche a quelle che si possono cogliere con le altre.

Da ciò si deduce che una indagine sottile e bene condotta deve utilizzare ciascuno dei tre metodi proposti e da ciascuno trarre quello speciale carattere che conceda al segno speciale fisionomia e speciale valore diagnostico.

E' ricorrendo volta per volta alla palpazione semplice diretta del laringe, alle manovre dell'Olliver e a quelle del Cardarelli, che noi abbiamo potuto fissare, così come qui appresso è detto, i caratteri del battito laringo-tracheale.

Frequenza e ritmo. — La frequenza ed il ritmo del battito laringotracheale sono nel maggior numero dei casi in rapporto con la frequenza ed il ritmo del cuore.

Non sempre però tutti gli impulsi cardio-arteriosi sono trasmessi al laringe, cosicchè talora il battito laringo-tracheale è molto meno frequente del polso del cuore e delle arterie; ed ancora, per talune circostanze, si può avere un ritmo speciale, come ad esempio noi potemmo constatare in un nostro infermo, affetto da aneurisma dell'angolo d'inflessione di sinistra dell'arco dell'aorta, e nel quale al palpare semplice del laringe si constatava un battito a ritmo bigemino (due battiti accoppiati, separati dai due battiti successivi da una pausa abbastanza lunga). Questo speciale ritmo era in rapporto con gli atti del respiro, cioè a dire il polso compariva nella espirazione, scompariva nella inspirazione; e siccome s'avevano due pulsazioni cardiache per ogni fase respiratoria, mancando le due pulsazioni corrispondenti alla inspirazione si spiegava bene il perchè del ritmo bigemino. Per altro, all'infuori di queste rarissime evenienze, la frequenza ed il ritmo del battito non offrono particolarità tali, da poter loro assegnare uno speciale valore diagnostico.

Unicità o molteplicità del battito. Il doppio battito laringo-tracheale. — Il battito è unico o molteplice a seconda che per ogni singola rivoluzione cardiaca si percepiscono una o più scosse del tubo laringo-tracheale. Quando queste scosse sono due (e noi non ne abbiamo percepito mai più di due), allora si ha il doppio battito laringo-tracheale.

Il battito unico è il solo descritto dagli autori e si verifica in ogni contingenza morbosa, capace di dare un polso laringeo.

Il battito doppio invece è patognomonico di aneurisma. Esso si verifica abbastanza frequentemente e noi qui riferiamo parecchie osservazioni, dalle quali bene si deduce quale sia il valore diagnostico che gli spetta.

Per porre in rilievo il battito doppio si ricorre a quegli espedienti di tecnica, che più sopra illustrammo.

Le dita che palpano avvertono per ogni sistole del cuore o per ogni diastole corrispondente delle arterie una doppia scossa del laringe; le due scosse sono di molto ravvicinate tra di loro, ma bene distinte l'una dall'altra. Si direbbe che sul laringe si traducono le fasi della rivoluzione del cuore e che le due scosse corrispondano alla sistole ed alla diastole di tale organo; ed ancora si ha l'impressione come se la mano fosse applicata direttamente sulla regione precordiale, quando oltre all'itto sistolico del cuore, si percepisce il colpo diastolico di chiusura delle valvole semilunari.

D'altra parte se si pensa che il tubo laringo-tracheale è un tutto rigido, una specie di trasmettitore, direi quasi di sonda naturale, da paragonarsi ad una sonda che si spinge nell'esofago per discoprire possi-

bili battiti arteriosi, è naturale che la pulsazione doppia aneurismatica (quando esiste) si debba trasmettere anche doppia al laringe: in tal caso è il doppio cuore di Stokes che si fa palese per mezzo del tubo anzidetto.

Qui riportiamo alcune osservazioni da noi raccolte e che meglio circostanziano il fenomeno in parola.

OSSERVAZIONE I. — C..... G..... uomo di anni 62.

Grosso aneurisma sacciforme della porzione trasversa dell'arco dell'aorta (diagnosi clinica, radioscopica, radiografica). Questo infermo, tuttora degente nel nostro reparto, è stato illustrato a scuola dal prof. Zeri e sarà ancora da noi presentato alla Società Lancisiana degli Ospedali di Roma, per la dimostrazione del sintoma.

Sintomi pulsatorii laringei. — All'ispezione, facendo estendere all'infermo il capo sulla colonna cervicale, si vede che il laringe è animato da una scossa ritmica, come vibratoria.

Alla palpazione: in decubito supino o seduto ed a capo normalmente flesso, non si percepisce che una pulsazione vaga e mal distinta. Invece facendo estendere il capo all'infermo e ricorrendo alle manovre dell'Olliver e del Cardarelli, si avverte distintamente *un doppio itto*, corrispondente ad un doppio itto palpabile nella fossetta del giugulo (è il doppio itto aneurismatico). Il sintoma di Cardarelli si verifica soltanto spostando il laringe da destra a sinistra e non viceversa.

OSSERVAZIONE II. — C..... B..... uomo di anni 40.

Aneurisma sacciforme della faccia posteriore dell'arco dell'aorta, svolgentesi in alto (diagnosi clinica e anatomo-patologica).

Sintomi pulsatorii laringei. — All'ispezione il laringe non si mostra pulsante. Alla palpazione semplice diretta si avverte una pulsazione abbastanza distinta, con itto unico. Ricorrendo alle manovre di Olliver si avverte *pulsazione distinta con itto doppio*; ricorrendo alle manovre di Cardarelli si avverte itto doppio respingendo il laringe da destra a sinistra ed un itto unico respingendo il laringe da sinistra a destra.

OSSERVAZIONE III. — D'A..... M..... donna di anni 47.

Aneurisma sacciforme dell'arco dell'aorta (porzione trasversa) (diagnosi clinica e radioscopica). L'inferma è tuttora degente all'Ospedale del Policlinico nel reparto diretto dal prof. G. Bastianelli. Io qui ringrazio sentitamente il prof. Bastianelli per avermi permesso di utilizzare tale caso clinico.

Sintomi pulsatorii laringei. — Laringe pulsante all'ispezione.

Doppio itto, molto distinto percettibile, a capo esteso, sia alla palpazione semplice diretta, sia ricorrendo alle manovre di Olliver e di Cardarelli (tanto spostando il laringe a destra che a sinistra).

OSSERVAZIONE IV. — N..... N..... uomo di anni 45.

Aneurisma del tronco brachio-cefalico (diagnosi clinica ed anatomo-patologica).

L'aneurisma era più piccolo di una noce, disposto posteriormente ed a destra della trachea, aderente alle pareti di questa e in un punto perforato. La perforazione cagionò la morte improvvisa dell'infermo.

Sintomi pulsatorii laringei. — Laringe pulsante all'ispezione.

Doppio battito laringo-tracheale, sia alla palpazione semplice diretta, che ricorrendo a tutte le altre manovre sussidiarie.

In questo infermo la diagnosi clinica di aneurisma fu affermata esclusivamente per la presenza dei fenomeni pulsatorî laringei e più del doppio battito laringo-tracheale.

La storia clinica, che riteniamo importante qui di riassumere, è la seguente:

Individuo di 45 anni, senza antecedenti morbosi degni di nota, se si eccettua una infezione malarica sofferta verso l'età di 30 anni.

Nega lues (all'autopsia furono invece riscontrate lesioni antiche sifilitiche). Ammala verso la metà di dicembre del 1904 con segni di catarro bronchiale diffuso: ha febbre modica, tosse stizzosa, accompagnata da discreta espettorazione muco-purulenta, talora striata di sangue. Per tali disturbi ricorre all'ospedale il 12 gennaio 1905 ed è accolto nel nostro reparto.

Obbiettivamente si nota: individuo ben costituito, ma emaciato; discretamente dispnoico; con tosse stizzosa, specie sopravveniente ad accessi, ed a timbro speciale (clangosa); laringe pulsante (vedi sopra); all'apparato respiratorio segni di catarro bronchiale diffuso; nessuna nota abnorme a carico dell'apparato cardio-vascolare: cuore e grossi vasi contenuti nei confini normali. Addome normale. Le urine non contengono nè albumina, nè zucchero.

La tosse clangosa sopravveniente ad accessi, le pulsazioni del laringe e specialmente il doppio battito laringo-tracheale ci fecero affermare la diagnosi di aneurisma. Nessun altro rilievo obbiettivo, all'infuori del polso laringeo, ci fu dato di poter raccogliere; e ciò nonostante i ripetuti esami obbiettivi e l'attentissimo esame del cuore e dei grossi vasi.

Nei primi giorni di degenza l'infermo ebbe qualche modica elevazione febbrile, poi la febbre scomparve; i segni del catarro bronchiale diffuso si mitigarono, e così anche si mitigò la tosse. Immutate persistettero le pulsazioni del laringe; ed ancora comparve, ma solo ad intervalli, una certa difficoltà nella deglutizione dei cibi solidi, cioè a dire il passaggio del bolo alimentare attraverso l'esofago dava talora all'infermo come un senso di soffocazione.

Un altro disturbo, che noi collegammo poi alla ubicazione dell'aneurisma, si era la impossibilità che provava l'infermo a decombere a lungo supino: invece era costretto a starsene seduto sul letto, col mento abbassato sul petto, e quando provava a distendersi supino era colto da accessi abbastanza molesti di tosse.

Il 26 gennaio si accese d'improvviso febbre alta, la quale durò continua per 9 giorni: tale febbre era in rapporto di una polmonite catarrale (probabilmente influenzale) del polmone sinistro, e che si svolse dando disturbi funzionali gravissimi, sia a carico dell'apparato re-

spiratorio, che dell'apparato cardio-vascolare e del sistema nervoso (dispnea intensissima, tosse violenta ad accessi accompagnata da espettorazione francamente emorragica, dilatazione di cuore, polso frequente e molle, subdelirio). La polmonite risolse lentamente; e mentre l'infermo si andava rifacendo della superata grave infezione, il 10 febbraio comparve sputo francamente emorragico, che persistette scarso nei 4 giorni consecutivi (sputo premonitorio), insino al 15 a notte, in cui una profusissima emottisi tolse di vita l'infermo.

Da tale storia clinica si deduce quanto valore diagnostico si debba accordare alle pulsazioni del laringe; valore assoluto in questo caso, chè nessun altro metodo d'indagine avrebbe potuto tanto semplicemente e con tanta prestezza far porre la diagnosi, e nemmeno l'esame radioscopico, data la picciolezza e l'ubicazione dell'aneurisma, avrebbe dato alcun rilievo sintomatico. Ed ancora se per una pulsazione unica del laringe il giudizio poteva essere incerto circa la natura di essa pulsazione, il doppio battito invece affermava la dipendenza del fenomeno da un aneurisma.

Dunque per tale caso, come per altri consimili, che non infrequentemente accadono nella pratica clinica, il polso laringeo in genere (segno di Cardarelli, segno di Olliver) e più il doppio battito laringo-tracheale hanno un valore grande diagnostico, non sminuito da nessun altro metodo d'indagine proposto, e nemmeno dalla ispezione radioscopica.

E il diagnosticare precocemente un aneurisma ha secondo noi una grande importanza pratica, doppoichè non sono tanto rari i rilievi anatomo-patologici di piccoli aneurismi guariti e che si riscontrano all'autopsia d'individui morti per altre malattie.

Non passa anno che il prof. Marchiafava, nelle sue impareggiabili lezioni di anatomia patologica, non dimostri qualche caso di aneurisma guarito; fatto che ci autorizza a pensare ed a ritenere come un aneurisma precocemente diagnosticato può far consigliare quegli opportuni metodi di cura che più lasciano sperare una perfetta occlusione della sacca ed una guarigione clinica definitiva del male.

Osservazione V. — S..... D..... uomo di anni 53.

Aneurisma del punto superiore d'inflessione di destra dell'arco dell'aorta e del tronco brachio-cefalico (diagnosi clinica e radioscopica).

Sintomi pulsatorii laringei. — Laringe pulsante alla palpazione semplice diretta (pulsazione unica); ricorrendo alle manovre di Olliver la pulsazione è più manifesta e si percepisce un battito doppio; con le manovre Cardarelli pulsazione più manifesta spostando il laringe da sinistra a destra (il battito è doppio), meno manifesta spostandolo da destra a sinistra (il battito è unico).

Osservazione VI. — G..... L..... di anni 51.

Aneurisma cupoliforme dell'ultimo tratto dell'arco dell'aorta e del primo tratto dell'aorta toracica (diagnosi clinica e anatomo-patologica).

Sintomi pulsatori laringei. — Il laringe è spostato un poco a destra della linea mediana.

Esso s'innalza palesemente nell'espirazione, si abbassa nell'inspirazione.

Facendo estendere il capo all'infermo ed alla semplice ispezione, si nota polso laringo-tracheale. Le pulsazioni si compiono dall'alto in basso e sono palesi quando il laringe s'innalza per l'espirazione.

Alla palpazione semplice diretta, come ricorrendo alle manovre di Olliver e di Cardarelli (spostando il laringe da destra a sinistra) si percepisce nettamente un doppio battito laringo-tracheale.

Osservazione VII. — N..... A..... uomo di anni 47.

Aneurisma del tronco brachio-cefalico (diagnosi clinica).

Sintomi pulsatorii laringei. — Il laringe è leggermente spostato verso sinistra dalla linea mediana. Esso è animato da scosse vibratorie, le quali bene si apprezzano all'ispezione.

Alla palpazione semplice diretta si percepisce un doppio battito, sincrono al doppio battito aneurismatico che si palpa tra i due capi inferiori dello sterno-cleido di destra.

Il doppio battito si percepisce bene anche ricorrendo alle manovre di Olliver e di Cardarelli (tanto respingendo il tiroide da destra verso sinistra, che da sinistra verso destra).

Osservazione VIII. — F..... R..... uomo di anni 56.

Aneurisma della porzione trasversa dell' arco dell' aorta (diagnosi clinica). L'infermo è tuttora degente in clinica medica ed è stato oggetto di dimostrazione del sintoma, a quanti in questi giorni hanno avuto occasione di frequentare la clinica.

Sintomi pulsatorii laringei. — Laringe animato da scosse vibraorie, che bene si apprezzano all'ispezione. Alla palpazione semplice diretta, come ricorrendo alle manovre dell'Olliver e del Cardarelli nettissimo si apprezza un doppio battito laringo-tracheale.

Tali osservazioni bene circostanziano il sintoma doppio battito laringo-tracheale.

Quanto al verificarsi di esso solo negli aneurismi e non in altre contigenze, lo dimostra il fatto che noi non l'abbiamo mai constatato in individui con ectasia semplice dell'aorta od a cuore semplicemente concitato; in questi individui il battito era constantemente unico.

Dunque esiste un battito laringo-tracheale unico ed uno doppio; il battito doppio deve necessariamente corrispondere ad un impulso originario doppio; e siccome l'impulso doppio è proprio dell'aneurisma, ne consegue che anche il doppio battito laringo-tracheale è segno rivelatore di un aneurisma.

Non ogni aneurisma dà battito doppio: vi sono casi in cui il battito è unico, come vi sono casi in cui manca ogni battito: ma ciò rappresenta l'eccezione.

Il battito doppio si può percepire sempre e comunque si palpi il laringe, oppure soltanto sospingendo questo in determinate direzioni. Così nell'osservazione V il battito è unico alla palpazione semplice diretta; è doppio ricorrendo alle manorve di Olliver e di Cardarelli, ma per queste ultime solo sospingendo il laringe da sinistra a destra, mentre sospingendolo in direzione opposta il battito è unico. Ciò è ovvio ad intendere, poichè si capisce che la sacca aneurismatica trasmette più facilmente e più fedelmente al laringe i suoi caratteristici impulsi, quanto più intimo è il contatto tra sacca istessa e laringe.

Intensità del battito. — Questa è variabilissima ed è in rapporto di svariate circostanze, che bene s'intendono se si tien presente il meccanismo di produzione del fenomeno.

Il contatto più o meno esteso tra i due tubi arterioso e laringotracheale, la varietà dell'ectasia, le speciali condizioni del sacco aneurismatico ove si tratti di aneurisma e la sede di esso aneurisma, lo stato di quiete o di tumulto cordis, ecc., sono tutte condizioni le quali influiscono sulla intensità del battito laringo-tracheale. In genere il battito dovuto ad aneurisma è più intenso e spiccato che non quello dovuto ad una semplice ectasia dell'aorta, e talora sulla intensità del battito si possono fare induzioni circa la cagione prima provocatrice di esso.

Però non sempre il battito aneurismatico è intenso e il citato criterio ha valore unicamente quando il battito è intenso, mentre per battito modesto non si può far nessuna induzione e non si può ammettere come più probabile un'ectasia semplice piuttosto che un'ectasia aneurismatica.

Direzione del battito. — Questa ha grandissimo valore, e bene apprezzata ci permette alcune volte di affermare la natura del battito e più ancora di precisare la sede dove la forza propulsiva maggiormente si applica, per imprimere al tubo laringo-tracheale la scossa pulsatoria.

Il laringe può pulsare in varie direzioni e da ciò diverse varietà di battito laringo-tracheale.

Il meglio conosciuto e definito è il battito o polso *laringeo discendente.* Descritto dall'Olliver, fu poi attentamente studiato da altri autori e specie dal Cantalamessa in Italia.

In tale varietà di polso il laringe viene ad essere ritmicamente stirato in basso: cioè a dire la risultante delle forze che dipendono dall'impulso cardio-arterioso ha una direzione dall'alto al basso.

Oltre alla direzione della risultante delle forze bisogna ancora considerare il punto di applicazione di essa risultante: e questo punto non si può trovare altro che sulla faccia superiore dei due bronchi e non di lato, nè inferiormente. Da ciò s'intende come il polso laringeo discendente sia rivelatore di speciali rapporti tra tubo laringo-tracheale e tubo arterioso, e che quindi abbia determinato valore diagnostico sia rispetto alla natura del battito, sia rispetto alla sede del quid pulsante.

Il *polso laterale* è anche relativamente frequente e facilmente constatabile. Si può distinguere un polso laterale destro ed un polso laterale sinistro. Il primo è più frequente del secondo ed è rappresentato da un piccolo movimento di traslazione che il laringe subisce da sinistra a destra. Nel polso laringeo laterale sinistro il movimento si compie da destra a sinistra. Torneremo qui appresso sul valore diagnostico che hanno queste diverse varietà di battito.

Flora e Giglioli, in un accurato lavoro sull'argomento, hanno potuto mettere in rilievo in taluni casi una pulsazione trasversale dall'indietro allo innanzi ed anche dall'innanzi all'indietro: e ciò sempre in rapporto del punto di applicazione della forza propulsiva.

Infine noi in un caso che qui specifichiamo abbiamo potuto mettere in rilievo un'altra varietà di battito laringo-tracheale, da nessun autore descritta, e che proponiamo di chiamare *polso laringeo ascendente*. Si trattava di un infermo affetto da aneurisma sacciforme dell'aorta toracica, esteso dal quarto al nono segmento dorsale. La sacca aneurismatica si estrinsecava all'innanzi, il cuore era perciò respinto in avanti contro la parete toracica anteriore, ed ancora l'ilo del polmone veniva ad essere leggermente sollevato, dimodochè la trachea stava nel suo punto di biforcazione proprio a ridosso della sacca istessa. Tali particolarità anatomiche furono constatate all'autopsia. Quanto ai segni obbiettivi che si potettero cogliere in vita del paziente noi ci limiteremo a riferire solo ciò che riguarda il battito laringo-tracheale.

Questo segno esisteva, ma era incostante e non constatabile con le solite manovre dell'Olliver e del Cardarelli; anzi se talune volte si percepiva con la palpazione semplice diretta del laringe ed a capo normalmente flesso, più non si percepiva se si faceva iperestendere il capo o se s'imprimevano al laringe dei movimenti di lateralità o d'innalzamento.

Ed ancora: facendo inspirare fortemente il battito compariva, mentre scompariva nell'espirazione: quindi era l'abbassamento e non l'innalzamento del tubo laringo-tracheale, quello che favoriva la comparsa del fenomeno.

Oltre a ciò riescimmo a bene precisare che il laringe pulsava dal basso in alto, vale a dire che si trattava di un vero movimento d'innalzamento.

Ponemmo la diagnosi di aneurisma dell'aorta toracica e dell'angolo d'inflessione sinistro dell'arco, ma non interpretammo la genesi della detta pulsazione ascendente del laringe: e solo dopo morte e dopo constatato che la trachea era nel suo punto di biforcazione adagiata al disopra della sacca aneurismatica, ci riescì di comprendere il meccanismo di produzione dello speciale fenomeno.

Ora da quanto si è detto circa la direzione del battito laringo-tracheale, appare manifesto che il laringe può pulsare in ogni direzione; in alto, in basso, di lato, in avanti, indietro; ed ancora talune volte segue direzioni intermedie o complesse, come ad es. si può spostare in alto ed a destra, in alto ed indietro, ecc.

La direzione del battito, oltre che con la vista e con il tatto si può apprezzare con speciali strumenti registratori, con leve ed apparecchi di leve; talchè è sempre possibile, come pure è stato fatto, di dare la dimostrazione obbiettiva di quanto noi siamo andati affermando, e di quanto parecchi altri autori affermarono prima di noi.

Modificazioni che il battito subisce a seconda dei vari momenti della osservazione. — Già dicemmo come l'intensità del battito per il frequente variare di quelle condizioni che presiedono alla produzione del fenomeno sia molto variabile. Ma oltre che nell'intensità il battito si modifica anche negli altri caratteri (ritmo, frequenza, direzione) e tali variazioni possono intervenire in periodi diversi di osservazione anche nello stesso individuo. Vi sono casi in cui il battito non è costante e compare ad intervalli e solo in determinate circostanze; vi sono casi in cui il battito è sintoma transitorio, che dura per un certo periodo di tempo, poi scompare definitivamente; vi sono casi in cui il battito è costante ed è rilevabile in ogni e qualsivoglia momento.

Il battito costante depone più per un'ectasia aneurismatica che per altre cagioni; però anche negli aneurismi il battito può essere incostante o manifestantesi ad intervalli, mentre per un'ectasia semplice dell'aorta si può avere un battito costante.

In genere negli aneurismi, e in ciò sta il valore del segno, il battito compare precocemente, si mantiene costante per molto tempo, e solo scompare ove l'attività cardiaca si affievolisca di molto oppure si stabiliscano modificazioni tali della sacca aneurismatica, che questa perde ogni suo specifico carattere di pulsabilità.

Mutamento per condizioni inerenti alla sacca aneurismatica. — Già Flora e Giglioli provarono che il battito poteva mancare in quei casi

in cui la sacca, per la sua ubicazione ed estensione immobilizza la trachea ed ancora quando coaguli parietali portano alla cessazione del polso aneurismatico.

Ambedue queste evenienze sono state da noi riscontrate, e ripetutamente.

In un caso, da noi potuto seguire per molto tempo (circa quattro anni), si ebbero tutte le variazioni possibili del battito. Si trattava di un infermo, affetto da aneurisma della porzione trasversa dell'arco dell'aorta. Il battito da intenso e costante, s'andò a mano a mano affiievolendo, sino a scomparire quasi del tutto negli ultimi mesi di vita. L'autopsia dimostrò un aneurisma grande quanto una testa di feto, allogato nella metà superiore del torace, e che era quasi del tutto riempito da masse trombotiche stratificate. In questo caso la grandezza e più il riempimento della sacca avevano portato alla cessazione del fenomeno.

Per affievolita attività cardiaca. — Anche questa contingenza è stata da noi spesse volte posta in rilievo; anzi in taluni casi il battito non compariva se non si facevano compiere all'infermo dei movimenti, che accelerassero e rinvigorissero i battiti del cuore.

Ma oltre che all'intensità il battito laringo-tracheale si può modificare nella direzione; e appunto noi nel caso avanti citato potemmo rilevare che il battito da discendente si trasformò dopo alcun tempo in polso laterale destro. Tale mutamento di direzione si verifica solo negli aneurismi perchè questi possono, per il loro crescere, assumere in tempi successivi rapporti diversi col tubo laringo-tracheale.

Applicazioni e valore diagnostico del battito laringo-tracheale.

Il battito laringo-tracheale è segno di qualche importanza e sta a significare abnormi condizioni statico-dinamiche dei tubi aereo e vascolari, che entro la cavità del mediastino assumono intimi rapporti di contiguità. Tali abnormi condizioni sono rappresentate da un più esteso contatto tra tubo laringo-tracheo-bronchiale e tubo arterioso (condizioni statiche) ed ancora da abnorme pulsatilità del tubo arterioso istesso (condizioni dinamiche).

Queste condizioni, per quanto spesso associate tra di loro possono agire l'una indipendentemente dall'altra; ma entrambe noi dobbiamo discutere ed analizzare tutte le volte che si dovrà assegnare il giusto valore al fenomeno che qui ci preoccupa.

Dunque tutte le volte che in un infermo noi riesciamo a porre in rilievo un polso laringo-tracheale riportandoci alle anzidette condizioni

fondamentali, dobbiamo cercare di stabilire dai caratteri di esso battito qual'è appunto l'intima sua cagione provocatrice.

Il battito laringo-tracheale si ha negli aneurismi dei grossi vasi arteriosi sopracardiaci; si ha nell'ectasia semplice dell'aorta; si ha nei casi di soverchia ristrettezza del mediastino; si ha nel cardiopalmo e in genere nell'esagerata concitazione cardiaca ed arteriosa insieme.

Abbiamo noi criterî sufficienti per poter differenziare i diversi battiti legati a queste diverse circostanze morbose?

Cominciamo dagli aneurismi.

In questa affezione il battito laringo-tracheale è segno di molto valore specie se si riescono a porre in rilievo talune particolarità che furono da noi già specificate e che qui riassumeremo brevemente.

Come considerazioni generali valgano le seguenti:

Che il battito laringo-tracheale se non è patognomonico di una ectasia aneurismatica pur nel maggior numero dei casi si deve riportare a tale entità morbosa;

Che non tutti gli aneurismi danno necessariamente un polso laringotracheale, però l'assenza del polso laringeo negli aneurismi rappresenta l'eccezione.

Caratteristiche del polso laringeo dipendente da aneurisma di uno dei grossi vasi sopracardiaci sono:

1. *La intensità del battito.* Già dicemmo come un battito intenso deponga più per un'ectasia aneurismatica che per tutt'altra condizione. La ragione che negli aneurismi il battito sia intenso è ovvia ad intendersi (contatto più esteso, pulsazione accresciuta del vaso). Il battito intenso fa sì che spesso il fenomeno sia rilevabile alla semplice ispezione, cioè a dire frequentemente negli aneurismi si ha un *polso laringeo visibile*; e quanto al polso palpabile spesso si constata alla semplice palpazione diretta del laringe; invece quando si tratta di una semplice ectasia dell'aorta o di polso legato a concitata azione cardiaca quasi mai si constata un polso laringeo visibile ed il polso palpabile si percepisce solo per determinate manovre.

Ad ogni modo, e questo è carattere essenziale di differenziamento tra le varie specie di battito, quando noi riesciamo facilmente a percepire un polso laringeo in individuo il cui cuore non è concitato, dobbiamo pensare più ad un aneurisma che a qualsiasi altra circostanza morbosa; ed in conclusione l'intensità del battito senza essere carattere patognomonico è criterio probativo di orientamento.

2. *La direzione del battito.* Fondandosi su tale carattere si può talora indurre con sicurezza la presenza di un aneurisma. Patognomonici di aneurisma sono:

Le pulsazioni trasversali dall'avanti all'indietro e viceversa del tubo laringo-tracheale; il polso laringeo ascendente. Il polso laringeo laterale sinistro è anch'esso per lo più legato ad aneurisma; invece il polso laringeo discendente (sintoma di Olliver) e il polso laterale destro (sintoma di Cardarelli) si riscontrano tanto negli aneurismi che nelle ectasie semplici dell'aorta, ecc. Il sintoma di Olliver però depone più per aneurisma che il sintoma di Cardarelli, e tale affermazione è basata sulle osservazioni da noi raccolte; osservazioni dalle quali appunto risulta che nelle ectasie semplici dell'aorta, quando si constata un polso laringeo, soventi volte si tratta di polso laringeo laterale destro e scarse volte di polso laringeo discendente; e per lo più quest'ultimo si associa al primo.

Dunque le pulsazioni trasversali dall'avanti all'indietro e dall'indietro all'avanti, e il polso laringeo ascendente depongono sicuramente per un aneurisma; il polso laterale sinistro è anch'esso per lo più legato ad aneurisma; il polso discendente e il polso laterale destro invece possono riscontrarsi tanto negli aneurismi che in altre circostanze morbose; però il polso laringeo discendente più frequentemente del sintoma di Cardarelli sta ad indicare un'ectasia aneurismatica.

La direzione del battito c'indica sopra tutto il punto di applicazione del vaso pulsante, cioè a dire dalla direzione possiamo noi dedurre la sede di un'aneurisma (ove si tratti di aneurisma).

Il polso laringeo discendente si ha negli aneurismi della concavità della porzione trasversa dell'arco dell'aorta.

Il polso laterale destro si constata anche negli anerusmi della porzione trasversa dell'arco.

Il polso laterale sinistro in alcuni aneurismi della porzione ascendente dell'arco e in quelli del tronco brachiocefalico.

Il polso trasversale dall'avanti all'indietro in taluni aneurismi della porzione ascendente dell'arco.

Il polso trasversale dall'indietro all'avanti negli aneurismi dell'angolo d'inflessione sinistra dell'arco dell'aorta.

Il polso laringeo ascendente in speciali aneurismi della prima porzione dell'aorta toracica oppure in aneurismi dell'arteria polmonare (quest'ultima evenienza non è stata constatata, ma noi la pensiamo probabile dati i rapporti che intercedono tra l'arteria polmonare e il tubo laringo-tracheo-bronchiale).

3. *L'unicità o la molteplicità del battito.* Già dicemmo che cosa si deve intendere per battito unico o molteplice. Noi qui aggiungiamo che tutte le volte che ci è dato di constatare un battito doppio invece che unico possiamo sicuramente affermare la diagnosi di aneurisma.

Infatti in parecchi aneurismatici da noi attentamente studiati e per i quali si ebbe il controllo dell'autopsia o dell'esame radioscopico e radiografico, noi riescimmo a percepire sempre un doppio battito; invece in altri infermi non affetti da aneurisma e nei quali pur era presente un polso laringeo, il battito fu sempre unico.

Il battito doppio dunque, senza essere assolutamente costante negli aneurismi e potendo apparire e disparire, ha però valore patognomonico.

4. *Precoce comparsa e durata del battito.* Negli aneurismi può talora mancare ogni segno obbiettivo, all'infuori del battito laringo-tracheale; cioè a dire questo fenomeno può essere il primo e l'unico segno rivelatore di un aneurisma.

I raggi X hanno molto semplificato la diagnosi degli aneurismi nascosti e latenti dell'aorta; però per ricorrere all'esame radioscopico o radiografico si deve almeno aver formulato un dubbio diagnostico: e la constatazione del polso laringeo, ha a questo riguardo grande valore, perchè ci può fare orientare verso una diagnosi, che la consecutiva ispezione radioscopica o radiografica potrà precisare.

Il battito laringeo negli aneurismi compare spesso precocemente; nelle ectasie semplici dell'aorta invece compare tardivamente e quando esistono tutti gli altri segni dell'ectasia. Oltre alla precoce comparsa, ha importanza la durata e la continuità del battito; cioè a dire negli aneurismi il battito dura molto a lungo ed è per lo più continuo, mentre nelle altre affezioni il sintoma è fugace ed intermittente.

Riassumendo le caratteristiche principali del battito aneurismatico diciamo che: esso battito è per lo più intenso e constatabile oltre che alla palpazione anche all'ispezione (polso laringeo visibile); che la sua comparsa è precoce; dura a lungo; è per lo più continuo; ha una direzione varia a seconda della varia ubicazione dell'aneurisma; spesso è un battito doppio (carattere patognomonico).

Tali caratteristiche, quando esistono, si possono contrapporre a quelle del battito non aneurismatico. Naturalmente non sui soli caratteri del battito dev'essere fondata la diagnosi di un aneurisma e se il battito è sintoma d'un qualche valore, non bisogna trascurare tutti gli altri fenomeni ed indizi, perchè il giudizio riesca più esatto e completo.

Battito non aneurismatico. — Nel più gran numero dei casi si tratta di battito da ectasia dell'aorta.

In quest'affezione il battito è per lo più poco intenso, quasi mai constatabile alla semplice ispezione, intermittente, spesso in rapporto della concitata azione cardiaca, mentre a cuore calmo il fenomeno non si verifica; per porlo in rilievo è necessario ricorrere a manovre sussidiarie. *Il battito è sempre unico. Nel maggior numero dei casi si tratta di polso*

laterale destro (sintoma di Cardarelli), più di rado si constata il polso laringeo discendente (sintoma di Olliver); ancora più raramente il polso laterale sinistro, le altre varietà non si constatano mai.

Quanto al battito da concitata azione cardiaca (cardiopalmo, ecc.) e da soverchia ristrettezza del cavo mediastinico, esso ha caratteri pressochè uguali a quelli ultimi citati dell'ectasia semplice dell'aorta.

Intanto per non sbagliarsi e riportare ad ectasia aneurismatica, ciò che può essere dovuto ad una dilatazione transitoria e ad una transitoria abnorme pulsatilità dei grossi vasi sopracardiaci, valga il criterio che quando l'azione del cuore e dei grossi vasi è concitata e si constata il battito laringeo, si mantenga in sospeso il giudizio, e questo si dia solo a cuore calmo.

Del resto se noi riusciamo, anche a cuore concitato, a mettere in rilievo un doppio battito od un battito avente speciale direzione, possiamo affermare anche in tal caso la diagnosi di aneurisma.

Conclusioni.

Il tubo laringo-tracheo-bronchiale, per la sua normale spostabilità e per gl'intimi rapporti che contrae con i grossi vasi arteriosi sopracardiaci, può farsi da immobile pulsante.

Il fenomeno traduce speciali condizioni statico-dinamiche dei tubi aereo e vascolare e che sono:

1° contatto più esteso del normale tra tubo laringo-tracheale e grossa arteria;

2° pulsazioni arteriose più valide e manifeste.

Il contatto più esteso tra i due tubi può essere dovuto a cagioni estrinseche od intrinseche, queste ultime sono rappresentate quasi esclusivamente dall'ectasia (semplice od aneurismatica) di uno dei grossi tronchi arteriosi.

Noi distinguiamo un *battito visibile* ed un *battito palpabile;* ed il primo, che si apprezza all'ispezione, può presentare tutte le particolarità del secondo.

Il battito palpabile si pone in rilievo con svariate manovre. Di esso c'è da considerare la frequenza, il ritmo, se è unico o doppio rispetto alle singole pulsazioni cardio-arteriose, l'intensità, la direzione, la mutabilità.

Il battito laringo-tracheale si riscontra:

Negli aneurismi dei grossi vasi arteriosi sopracardiaci; nelle ectasie semplici dell'aorta; nel cardiopalmo e in genere nell'esagerata

concitazione cardiaca ed arteriosa insieme; in individui a mediastino soverchiamente ristretto.

Dell'analisi accurata dei diversi caratteri che il battito presenta si possono fare induzioni circa la causa prima provocatrice di esso.

Il battito aneurismatico è per lo più intenso e constatabile oltre che alla palpazione anche all'ispezione (polso laringeo visibile); la sua comparsa è precoce; dura a lungo; è per lo più continuo; ha una direzione varia a seconda della varia ubicazione della sacca aneurismatica; patognomonici sono il polso trasversale (nel senso antero-posteriore) ed il polso laringeo ascendente; spesso il battito è doppio (carattere patognomonico).

Il battito non aneurismatico invece è per lo più poco intenso, quasi mai constatabile alla semplice ispezione, intermittente, spesso in rapporto della concitata azione cardiaca. Per porlo in rilievo è sempre necessario ricorrere a manovre sussidiarie di spostamento del laringe.

Esso battito è sempre unico. Nel maggior numero dei casi si tratta di polso laterale destro (sintoma di Cardarelli); più di rado si constata il polso laringeo discendente (sintoma di Olliver); ancora più raramente il polso laterale sinistro; le altre varietà non si constatano mai.

Maggio 1905.

BIBLIOGRAFIA.

BACCELLI. *Patologia del cuore e dell'aorta.*

BOZZOLO. *Un nuovo segno diagnostico degli aneurismi intratoracici.* Atti del Congr. dell'Ass. med. ital., 1887.

BARIÉ E. *Des secousses trachéales comme signe d'anévrysme de l'aorte.* Rev. gén. de clin. et de thérap., Paris, 1893.

BOUCHARD. *Patologia generale, semeiotica del cuore e dei vasi.* Vol. IV.

CARDARELLI. *Sulla pulsazione del tubo laringo-tracheale come segno di certi aneurismi aortici.* Mov. medico-chirurgico, 1878.

CARDARELLI. *Gli aneurismi latenti ed oscuri dell'arco aortico.* Riforma med., 1889, pagine 296-302.

CARDARELLI. *Sulla pulsazione del tubo laringo-tracheale negli aneurismi dell'aorta.* Giorn. Int. di sc. med., Napoli, 1894.

CANTALAMESSA. *Del polso laringeo discendente negli aneurismi della concavità dell'arco aortico e del suo valore diagnostico.* Bull. d. sc. med. di Bologna, 1886.

CASTELLINO. *Lezioni di semeiotica e patologia speciale medica del cuore e dei grossi vasi.* Vol. II.

DAVISON. *Tracheal tugging in aortic aneurysm.* Lancet, 1891.

DE RENZI. *Sulla pulsazione del tubo laringo-tracheale negli aneurismi dell'aorta.* Riv. clin. e terap., Napoli, 1894.

FLORA GIGLIOLI. *Osservaz. cliniche e semeiologiche su 30 casi di ectasia dell'arco aortico.* Rivista critica di clin. medica, 1903, pag. 577.

F. FRANK. *Contribution au diagnostic des anévrysmes de l'aorte et des grosses artères, au moyen des signes physiques locaux et éloignés.* Compte-rend. Soc. de biol., 1886.

GRIMSDALL. *Tracheal tugging as a diagnostic sign of thoracic aneurysm.* Pract. London, 1892.

HUCHARD. *Traité clinique des maladies du coeur et de l'aorte.*

LAGANÀ. *Un caso di aneurisma della parete*

posteriore dell'arco dell'aorta. Mov. medico-chirurgico, 1884, fasc. 1°, pag. 12.
MAC DONNELL. *The diagnostic value of the physical sign tracheal tugging in the thoracic aneurysm.* The Lancet, 1891.
MARTIN-BURR. *Les sécousses trachéales dans l'anéurysme de l'aorte.* Bull. Soc. anat. de Paris, 1893.
OLIVER. The Lancet, 1878, t. II.
PIAZZA MARTINI. *Gli aneurismi dell'aorta.* Palermo, 1895.
POTAIN. *De l'aneurysme latent de l'aorte.* Méd. mod., Paris, 1893.
SCHRÖTTER. *Aneurisma der Aorta*, in NOTHNAGEL. Vol. XV, parte II, pag. 223.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA
Direttore prof. A. DE GIOVANNI

Intorno agli spostamenti del cuore per aumento di pressione nel cavo pleurico di sinistra

per il dott. M. V. CARLETTI, assistente.

È strano come una questione di semeiotica clinica così importante come quella degli spostamenti del cuore che si verificano quando nella pleura di sinistra ha luogo un aumento di pressione per raccolte liquide o gazose, sia rimasta fino a pochi anni or sono relativamente poco studiata e abbia potuto dar luogo fra i clinici alle opinioni e interpretazioni le più disparate.

Solo in questi ultimi tempi l'argomento ha incominciato a interessare gli studiosi e accanto a minuziose indagini cliniche si sono istituite delle osservazioni anatomiche e si sono praticate numerose ricerche sperimentali, su cadaveri, mediante iniezioni endopleuriche.

I reperti anatomo-patologici sono però ancora scarsi di numero e gli esperimenti sul cadavere non possono riprodurre fedelmente quello che avviene nello ammalato.

Non credo quindi del tutto inutile riferire intorno a due casi — di pleurite sinistra l'uno, di pio-pneumo-torace l'altro — che io ho potuto studiare in vita e seguire fino al tavolo anatomico.

Gli esperimenti sul cadavere — che in questi ultimi anni si sono moltiplicati — sono utili in quanto possono indirizzare allo studio del problema, ma è solo l'indagine anatomica quella che può confermare le osservazioni sperimentali ed eventualmente modificare le conclusioni alle quali queste possono condurre.

Nell'esperimento mi sembra che ci si allontani, in vero, parecchio da quello che avviene durante la malattia.

Nell'ammalato il viscere cardiaco reagisce, a seconda dei casi, con atteggiamenti funzionali differenti, alle cause che tendono a spostarlo. Il fegato risentendo in vario modo l'influenza dell'idraulica cardiaca — di frequente alterata in tali

casi — può a sua volta aumentare di volume e secondariamente influire sul modo di spostarsi del cuore. Il polmone, nel vivo, può maggiormente ridursi di volume, quando venga compresso, perchè una parte della sua aria viene espulsa e una parte gradatamente riassorbita. Le due vene cave, distese e turgide pel sangue che vi scorre, possono opporre alle cause che spostano il cuore una resistenza ben diversa da quella che possono opporre quando sono floscie, come avviene nel cadavere. Il diaframma — che ha una straordinaria importanza, come vedremo, nelle modalità di spostamento del viscere cardiaco — non ha nel cadavere la dovuta tonicità. Già Morgagni lo ricorda a proposito di abbondanti versamenti pericardici rinvenuti all'autopsia.

Sannè (1) scrive che, durante le sue iniezioni sperimentali di liquido nella pleura sinistra per lo studio degli spostamenti cardiaci, spesso il diaframma era rovesciato e cacciato verso l'addome, in modo che il liquido iniettato dava una ottusità che arrivava all'ombelico. Una volta il diaframma si ruppe.

Del tutto recentemente Baduel e Siciliano (2) nei loro esperimenti intorno al triangolo paravertebrale del Grocco — mediante iniezioni nel cavo pleurico — trovarono come la depressione del diaframma possa arrivare fino all'arrovesciamento del medesimo verso l'addome, allorquando esso non sia sufficientemente sostenuto. E che dire dell'aorta, che quando è vuota, come nel cadavere, si lascia completamente deprimere, mentre — per usare le parole degli AA. sopra citati — quando è piena di sangue, sotto una cospicua pressione, rappresenta uno dei fattori di maggior resistenza allo spostamento del mediastino?

In verità è strano come gli autori che hanno proceduto a esperimenti sul cadavere non abbiano dato il giusto peso a tutte queste considerazioni e non abbiano cercato — per quanto era loro possibile — di ovviare a tali inconvenienti.

Io credo quindi, per quanto ho detto, che i risultati sperimentali non possano acquistar valore se non in quanto vengano confermati dalla clinica e dai reperti anatomo-patologici. I reperti anatomici fino ad ora registrati nella letteratura sono in realtà molto scarsi di numero e non molto completi nei particolari. Credo opportuno passarli qui brevemente in rassegna.

Nel 1852 Voilley (Archives Génér. d. Méd., Août), ricorda il caso di un neoplasma intratoracico nel quale in vita l'esame clinico faceva ammettere che il cuore fosse cacciato interamente a destra e che presentasse il massimo impulso a cm. 3 all'infuori e sotto della papilla mammaria destra e che la punta battesse a destra nel quinto spazio intercostale all'infuori e sotto della papilla.

All'autopsia il cuore fu trovato cacciato a destra e *incomplètement redressé*. Ciò che significa che non era la punta, ma la base del cuore quella che batteva a destra.

Poco dopo Raugier fece noto un caso nel quale sembrava che in vita la punta battesse a livello della papilla mammaria destra, mentre all'autopsia il cuore non era per nulla rovesciato, ma semplicemente cacciato a destra e in avanti senza torsione o disposizione anatomica anormale.

Nel 1857 il Bamberger nel suo « Manuale delle malattie del cuore e delle arterie », parlando degli spostamenti cardiaci ricorda e dimostra erronea la

ipotesi che l'apice del cuore si rivolga a destra e la base a sinistra e afferma di aver avuto sovente cura di accertarsi della esatta posizione del cuore nelle autopsie di alcuni che morirono in causa di grandi essudati pleurici o di pneumotoraci del lato sinistro e di aver sempre trovato il cuore sospinto contro il costato destro, mentre conservava la sua posizione ordinaria con l'apice a sinistra, verso il processo xifoideo e la base a destra. Ricorda inoltre l'A., che in un caso di pneumotorace sinistro ebbe a trovare che il cuore, oltre che essere nella descritta giacitura, si era fortemente allungato, manifestamente appianato in direzione trasversale e la maggior parte del ventricolo sinistro si era fatta anteriore, mentre le due arterie avevano sofferto una notevole torsione.

Braune (1866) nel suo « Topographisch-Anatomischer Atlas », riporta figure che sono state desunte oltre che dai dati sperimentali anche da casi osservati (tav. XII), e da queste risulta che nei versamenti pleurici di sinistra la punta del cuore si sposta più della base e che il ventricolo sinistro si fa anteriore più della norma e ciò per un movimento di rotazione del cuore verso destra attorno al suo asse longitudinale.

Roncati (1868) sostiene nel suo « Indirizzo alla diagnosi », che il cuore, pur spostandosi, mantiene la stessa positura che ha normalmente, e cita il reperto di una donna morta per copiosissimo essudato pleurico sinistro, in cui « il cuore del tutto libero da aderenze pericardiali trovavasi con la punta sotto lo sterno, mentre la base ne era spostata fin presso alla linea mammillare destra ».

Subito dopo, nel 1869 il De Giovanni nelle sue « Lezioni teorico-pratiche di percussione e ascoltazione », riportando una osservazione clinica seguita da autopsia, esprime il parere che « col mediastino venga spostato anche il cuore, il quale o presenterà una posizione verticale, oppure sarà così allontanato dalla sua sede naturale da eseguire come un movimento di pendolo, essendo fisso alla base per l'origine dei grossi vasi ».

Fräntzel (3) nel 1877 afferma di aver constatato in 3 casi di spostamento a destra del cuore, la deviazione angolare della vena cava inferiore già segnalata dal Bartels. Leichtenstein (4) però, nota il Pitres (5), sostiene che le osservazioni del Fräntzel sono criticabili e afferma che il cuore può esser cacciato molto lontano verso destra senza che la vena cava inferiore venga piegata: le sue pareti sono tese, la sua direzione leggermente incurvata, ma la circolazione non vi è interrotta.

Nel 1893 e successivamente nel 1897 Bard (6), da prima in base ai dati clinici e poscia anche in base a un reperto necroscopico, si sente autorizzato ad ammettere che lo spostamento del cuore avviene in massa senza modificazioni della direzione del suo asse, che la base si porta a destra fino anche oltre la mammillare e che il battito a destra è dato dalla base.

Nel 1897 Leclerc (7) riporta un caso di piopneumotorace sinistro, all'autopsia del quale si trovò che la punta corrispondeva alla faccia posteriore dello sterno, alquanto a sinistra della mediana sternale, mentre la base (orecchietta destra) corrispondeva al bordo superiore della IV cartilagine costale destra, a cm. 4-5 dalla mediana sternale. Il cuore non pesava che gm. 195.

Nello stesso anno il Cardi (8) pubblicò un'osservazione con relativa autopsia di un caso di idropneumotorace sinistro, nel quale in vita erasi osservato un battito diffuso nel IV e V spazio intercostale destro, sulla papillare. All'autopsia si potè osservare che il cuore, piccolo e atrofico, aveva subita una doppia rotazione: una da sinistra a destra intorno al grande asse, per cui il margine sinistro si era fatto anteriore, e una « attorno a un asse verticale per cui la base erasi spinta all'indietro, innalzata, e la punta del cuore, portata a destra, oltre lo sterno, cioè fino alla mammillare, costituendo così il punto destro estremo della figura cardiaca ». Per cui il grande asse cardiaco si avvicinava alla verticale, anzi era un po' obliquo a destra. Il Cardi ammette che questo ampio movimento — che però in via sperimentale non potè mai riprodurre completamente — possa avvenire, in generale, per la piccolezza del cuore e del fegato pure piccolo e non abbassato Questo autore fece anche intorno a tale questione numerose ricerche sperimentali, i cui risultati fra poco riferiremo.

In quest'anno (1905), Gervino (9) pubblicò pure due casi di spostamento e di uno di questi (per piopneumotorace), dà anche il reperto necroscopico, dal quale risulta che la faccia anteriore del cuore era formata quasi tutta dal ventricolo destro, che il limite laterale destro si trovava sulla mammillare destra e il sinistro sulla linea mediana. Il cuore era spostato a destra *in toto* senza accenno a movimento a pendolo.

Da questa brece rivista dei reperti necroscopici che io ho potuto raccogliere nella letteratura risulta chiaramente come nella maggioranza dei casi il cuore si sposti verso destra in massa, mantenendo la punta rivolta a sinistra, e la direzione del grande asse cardiaco rimanga quasi immutata, o tenda, a volte, alquanto a disporsi in linea verticale, mentre il ventricolo sinistro tende a ruotare un po' in avanti. Solo in rari casi si è potuto osservare un movimento a pendolo del cuore con spostamento della punta cardiaca a destra verso la linea mammillare.

Io dovrei ora passare in rassegna tutte le ricerche sperimentali che intorno all'argomento furono istituite, ma ho già detto con quali riserve debbano venire accettate tali ricerche, per cui credo opportuno ricordare solo brevemente le conclusioni alle quali queste esperienze hanno portato i diversi autori. Conclusioni che sono importanti a conoscersi perchè rappresentano in fondo le varie opinioni che oggidì corrono su tale argomento.

Molti autori, con a capo il Pitres, ammettono che il cuore durante il formarsi e l'accrescersi del versamento pleurico sinistro da prima si raddrizzi, tenda a divenire verticale con il suo grande asse, e poi si sposti *in toto* verso destra per 5-6 e anche 8 cm. dalla marginale sternale destra, applicandosi direttamente contro la parete costale. Altri invece ammettono (Peyrot [10], ecc.) che, oltre a questo spostamento, il cuore ruoti anche alquanto sul proprio asse e che il ventricolo sinistro si porti in avanti, mentre il ventricolo destro si sposta all'indietro. Altri ancora (Bard, Leclerc, ecc.) sostengono che il viscere in parola si sposti *in toto* verso destra, senza nessuna modificazione nella direzione dei suoi assi. Alcuni altri autori, in fine (Ferber [11], Cardi, ecc.) affermano che il

cuore da prima si sposta in massa verso destra, mentre contemporaneamente tende a divenire verticale, e che quando ha oltrepassato lo sterno allora compia un movimento di oscillazione — detto impropriamente a pendolo — per cui la punta viene spinta a destra, più della base. Questi autori quindi ammettono — contrariamente a tutti i precedenti — che la pulsazione che si avverte a destra dello sterno sia data dalla punta del cuore e non dalla base.

Come trovare un accordo fra tanta disparità di opinioni?

(*Continua*).

HANS SCHMAUS.

Alle perdite irreparabili che la Neuropatologia ha subito di fresco con la morte di due atleti della nostra disciplina, dobbiamo aggiungerne ancora una terza, quella di Hans Schmaus.

Lo conobbi or volgono poco più di tre lustri a Monaco, nella Società di Medicina, cui egli rendeva noti i suoi primi studi sperimentali sulla commozione e sulla contusione del midollo spinale. Primo osava romperla con la vecchia tradizione che pretendeva attribuire gli effetti della contusione del midollo ad ipotetiche e quasi metafisiche alterazioni molecolari. I suoi preparati ottenuti con metodi tecnici molto meno fini di quelli che possediamo ora, dimostravano che le lesioni avevano una base fisica ben più grave: giudizio non basato sopra pure induzioni, ma procedente dalla rara facoltà di saper osservare. Con sì splendida epifania entrava nell'agone scientifico Schmaus, il quale d'allora in poi per i suoi severi e pazienti studi di patologia del sistema nervoso surse a meritata fama.

Non questo è il luogo di passare in rassegna le molteplici ricerche da lui felicemente condotte a termine: la sintesi dell'opera sua, che un morbo crudele troncò in breve tempo, rispecchiano fedelmente le sue lezioni sull'anatomia patologica del midollo spinale, ove sono esposte, come si addice a maestro, più che il succo degli studi altrui, le osservazioni personali che corrono per quasi un ventennio.

La morte ha colto Schmaus nella florida maturità degli anni, prossimo a sedere fra i membri ordinari della Università di Monaco, dove lo idolatravano professori e studenti; imperocchè al suo multiforme ingegno, bramoso di solitudine e di calma, si associava, fedele compagna, la modestia e la soave dolcezza dell'animo: e il cigno di Venosa avrebbe ragione di ripetere sulla sua tomba:

multis ille bonis flebilis occidit.

Da Weigert a Schmaus, da Nothnagel a Wernicke, quante tombe precocemente dischiuse, quante menti elette e straordinariamente feconde sottratte alla Neuropatologia nel volgere di pochi mesi!

Roma, gennaio 1906.

G. Mingazzini.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XIII. Roma, marzo 1906 Vol. XIII-M. (fasc. 3).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO

I.

Considerazioni teorico-pratiche sulla ipostenia cardio-vascolare climaterica (Pawinski), sulla debolezza cardiaca costituzionale (Kraus) e sull'angio-ipotonia costituzionale (A. Ferrannini)

per il prof. A. DE GIOVANNI.

Le tre denominazioni messe in capo a queste mie considerazioni vengono dai relativi autori proposte per segnalare singolari sindromi cliniche.

Dopo maturo esame di tutte le questioni che si riferiscono all'argomento (e dico argomento e non argomenti, perchè come spero dimostrare i tre argomenti si fondono naturalmente in un solo) mi è parso utile portare il mio giudizio sulle cose.

Ciò non di meno confesso che ho dovuto vincere una tal quale riluttanza prima di accingermi a scrivere, perchè nello svolgimento di queste considerazioni dovrò ricordare qualche cosa che mi appartiene; ma dichiaro solennemente, che non per questo io mi sono deliberato a scrivere, quanto invece per la ragione scientifica, alla quale voglio accennare prima di tutto.

Giova constatare, che la conquista di grandi principî generali fatta nel campo della biologia consente e consiglia, che in mezzo al rapido succedersi e moltiplicarsi dei risultati delle indagini analitiche, si faccia mano mano quella sintesi, che coordina i fatti singoli della analisi per modo che tutti rispondano alle esigenze del medesimo principio biologico.

Noi vedremo che quelle tre denominazioni, in luogo di corrispondere a tre fatti morbosi diversi, nei dati semeiotici alludono chiaramente ad una sola condizione morbosa dell'organismo, la quale sfugge agli autori egregi, perchè, troppo devoti nella ricerca analitica, scordarono il principio della sintesi biologica

Io sono persuaso, che quegli che trattò della ipostenia cardio-vascolare climaterica, trova cose note per osservazione propria in ciò che venne scritto dagli altri autori e viceversa; ma ciascuno più assai preoccupato delle parvenze cliniche coordinate a modo di quadro nosografico, non si sente spinto alla ricerca del sustrato biologico, dal quale possono le tre sindromi scaturire.

Per la stessa ragione avviene, che anche lo studio delle costituzioni, fortunatamente rimesso nel campo delle indagini moderne, è quasi sottratto alle vedute d'insieme consentite e vorrei dire imposte dalla scienza per procedere mano mano alle ricerche analitiche necessarie. Non ripeterò quello che si può leggere da tutti nella « Clinica contemporanea » di Leyden e Clemperer: quivi Nausemann, discorrendo intorno ai fondamenti anatomici delle *predisposizioni*, ben a ragione rileva, che anche la maggior parte di quegli studiosi che riconoscono e difendono la importanza della predisposizione, la considerano come uno stato poco determinato, poco comprensibile del corpo. Ma anche a questo esimio collega, il quale si dimostra convinto della importanza delle costituzioni e delle predisposizioni morbose, devo osservare, che nel suo modo di vedere e giudicare le cose, si dimostra non esattamente coerente coi grandi principii della biologia moderna. Della quale cosa mi maraviglio, perchè egli appartiene a quella categoria di insegnanti, ai quali si dà il titolo di *biologi* per eccellenza.

Eppure e prima degli scrittori ricordati e prima che i congressi specialmente di Germania si occupassero delle costituzioni e delle predisposizioni, in Italia era avviato lo studio delle costituzioni e della individualità sopra indirizzo voluto dalla scienza naturale progredita, l'indirizzo morfologico (1). Se gli egregi autori sopra mentovati, se quanti recentemente si danno pensiero di studiare costituzioni e predisposizioni, avessero fatto tesoro, non dico dell'opera mia, ma delle nuovissime ispirazioni che dalla storia naturale, dai fondamentali postulati della biologia vengono alla patologia generale ed alla patologia clinica, non avrebbero trascurato i precedenti scientifici ai quali ho appoggiato la mia osservazione e le mie iniziative.

---

(1) Vedi: De Giovanni. *Morfologia del corpo umano.* Clinica medica generale. Editore U. Hoepli, Milano, 1891; ed inoltre: *Commentari di clinica medica desunti* dalla *Morfologia del corpo umano.* Edit. idem, 1904: la seconda edizione aumentata forma il vol. I che sarà seguito da altri. Nel vol. I ho trattato la parte generale, nei successivi tratterò di parti speciali. Non cito altre mie parecchie pubblicazioni minori sopra vari argomenti speciali che precedettero e seguirono il volume surricordato per brevità e perchè degli argomenti vari mi occupai nella parte generale e me ne occuperò nella speciale. Io confido che lo spassionato studioso trovi qualche merito in queste mie iniziative; che lo storico colto e diligente non mi escluda dagli annali della scienza nostra e che ogni onesto collega, *che mi ha letto*, non sdegni di ricordare l'opera mia fra quelle di tanti stranieri, offendendo la storia, la scienza ed anche le suscettibilità nazionali.

Richiamare questi studi sulla base della morfologia è la ragione scientifica la quale ha dato il primo impulso alle presenti considerazioni. Colle quali credo pure arrivare a dimostrare, che di alcune sindromi cliniche manca il fondamento naturalistico e non servono, nè alla conquista di concetti positivi, nè a perfezionare la osservazione clinica.

Il dott. Pawinski di Varsavia, il 2 novembre 1904, leggeva alla Accademia di medicina di Parigi una comunicazione sulla *ipostenia cardio-vascolare climaterica*, che secondo l'A. costituirebbe un particolare stato morboso della donna all'epoca della menopausa.

La descrizione dei sintomi è vera; ma secondo me non possono costituire una sindrome speciale per due motivi: primo, perchè la sintomatologia, oltre essere notissima, si deve dire che quando si incontra coincidere coll'epoca critica, è un accidente di questa, non appartiene proprio alla menopausa, ma a donne di determinate condizioni morfologiche pervenute alla età della menopausa; secondo, perchè della sua sindrome l'A. non sa dare la patogenesi, e non sa darla perchè non sa cercarla nella *individualità*.

Ecco la sindrome. Le ammalate sono in preda ad una certa paresi del sistema vascolare intero, ad una depressione morale assai accentuata, ad una ansietà ed a fobie di ogni genere, ad una cascaggine muscolare singolare, vera miastenia. L'ammalata può ben eseguire tutti i movimenti che le si impongono, ma non può occuparsi di nulla, nè materialmente, nè moralmente. Passa tutto il giorno coricata e la mattina non si decide a lasciare il letto. Non si tratta di una reale deficenza di attività muscolare, ma di una sensazione psichica di impotenza sì che una improvvisa emozione può mutare la scena, la impotente si dimostra capace di ogni sforzo. Questo stato di cose si associa anche ad indebolimento del muscolo cardiaco, però le ammalate per il più piccolo movimento possono provare forti palpitazioni cardiache, oppure possono presentare indebolimento tale dei polsi da simulare la sincope. Più spesso si osserva la bradicardia e meno la tachicardia. Nel cuore non si osserva di importante che la insufficenza della mitrale, del resto non costante, e quando si osserva può dissiparsi facilmente con un regime tonico appropriato. Bassa è la pressione arteriosa e dall'esame delle curve sfigmometriche si rileva che le arterie si comportano come vasi di cautchouc, vi mancano segni di ogni influenza nervosa. Carattere notevole di questa affezione (nota bene) è la assenza totale dei sintomi di neurastenia, o di isteria prima della età climaterica. Nemmeno hanno preceduto emorragie dalle quali si potrebbe avere la ragione di alcuni sintomi dello stato morboso climaterico. Però questo specialmente si osserva in quelle donne nelle quali precedette l'amenorrea.

Se ci facciamo a considerare il quadro dei sintomi, li dobbiamo dividere in due categorie: quelli del sistema nervoso e quelli del sistema vascolare. E se dopo ciò vogliamo interpretare il quadro dei sintomi, dovremo dire, che tutto è subordinato alla ipostenia cardio-vascolare e dobbiamo anche ammettere, che il difetto della innervazione dei vasi, causa di tutto, è uno stato morboso proprio della età climaterica. E deve essere così secondo l'A., il quale mediante ipotesi intorno

a possibili autointossicazioni procedenti dalla rovina delle ovaie, trova facile la patogenesi di tutto il quadro morboso.

Ebbene, io trovo che il lavoro del dott. Pawinski dimostra difetto di cultura pratica e difetto di critica: dimostra una certa aspirazione nel campo della nosologia, ma non ha i mezzi nè il metodo per soddisfarla.

Vediamo. Ogni medico provetto, nel quadro dei sintomi che l'A. ci ha descritto, ravviserà uno dei tanti che ci somministrano le numerose isteriche. Ogni medico il quale ha davanti a sè stampato dalla propria esperienza il volume della fisiologia e della patologia della età critica, sa che possono trovarsi i sintomi nervosi indipendenti da quelli vascolari e questi non congiunti a quelli, come è possibile che nascano e crescano insieme; la qual cosa porta un colpo mortale alla patogenesi affatto ipotetica, che il nostro autore ha ideato per spiegare la sua sindrome.

V'ha di più: innanzi alla sintomatologia descritta da Pawinski ogni medico di buona cultura clinica riconosce uno dei tanti quadri della neurastenia nel corso della menopausa, fatta pure ragione dei fenomeni vascolari. Ma la neurastenia nasce ed evolve coll'organismo, seguendone le trasformazioni ed anzi da queste avendo impulso a manifestarsi, se influite da cause esaurienti. Quindi non è l'età critica quella che genera e sostiene la sindrome raccolta dall'A., ma è la forma neurastenica quella che informa l'età critica; *è la condizione morfologica individuale.*

Che tale sia la condizione delle cose, lo si desume anche da quanto ha scritto l'A. Infatti allo studio della patogenesi è dalla storia costretto a dire: *Une certaine prédisposition névropathique qu'il n'est pas toujours facile à dépister chez ces malades présente un terrain propice à l'évolution de ces troubles climatériques.*

Quindi sostengo, che se il nostro A., meno preoccupato di scoprire cose nuove nel campo della nosografia, avesse investigato l'organismo delle sue ammalate ed avesse tenuto conto di tutto quanto si propone e si pratica per riconoscere nelle sue pazienti i caratteri morfologici dell'organismo delle medesime, non avrebbe detto in altro punto del suo lavoro, *che le ammalate non offrivano precedenti di nevrosi.*

Dalla più diligente anamnesi, dall'apprezzamento dei fatti storici, dai dati morfologici del corpo, sarebbe stato indotto a valutare con maggiore discernimento clinico gli eventi fisio-patologici ed avrebbe riconosciuto *le predisponenti nevropatiche nelle sue inferme, rappresentanti varietà del tipo della Prima Combinazione morfologica*, nella quale sono costanti particolari note scheletriche e certe assimmetrie di sviluppo nel cuore e nel generale sistema circolatorio.

Non voglio sostenere che nelle ammalate del nostro A. non esista qualche altro elemento morboso del quale si debba tenere anche severo conto. Ma se adducendo la neurastenia, come elemento principale che figura nel quadro della ipostenia cardio-vascolare climaterica del Pawinski, ho implicitamente ammesso che ad essa si possano riferire i sintomi vascolari, non ho voluto ammettere che ciò sia assolutamente ed indistintamente nelle ammalate dell'A.

Conosco abbastanza la patologia dell'epoca critica per non dimenticare le possibili ed anzi dirò frequenti alterazioni che in questa età possono iniziarsi nel

centro della circolazione. Per questo ho detto prima che nel quadro del nostro A. figuravano due categorie di sintomi: nervosi e vascolari. L'A. subordina quelli a questi; io dopo quello che ho esposto dichiaro, che durante l'epoca critica si possono non solo svolgere manifestazioni più o meno complesse di neurastenia, ma si possono dare insieme sofferenze per le iniziali alterazioni del sistema circolatorio, le quali nel determinarsi in persone predisposte, sia pure appartenenti ad altra combinazione morfologica, possono essere causa di sinistra influenza sull'andamento di sofferenze in corso. Ma che l'A. abbia avuto il pensiero rivolto a tutte queste possibilità per compiere uno studio veramente classico delle sue ammalate, non apparisce. Si può riassumere tutto il quadro clinico esposto dall'A. nella formola seguente: *Epoca critica, neurastenia, incipienti lesioni del centro circolatorio in* . . . . E qui si deve far seguire il tipo morfologico individuale perchè spicchino le sue note anatomiche e fisiologiche singolari. *Epoca critica* è il fondo del quadro, il materiale fisio-patologico generico; neurastenia è *l'accidente* necessitato dalle condizioni morfologiche o costituzionali, di adattamento e di possibili esaurimenti individuali; *incipienti lesioni del centro cardiaco* un altro elemento che ha la sua ragione di essere nelle condizioni tutte per cui devesi distinguere la individualità nel suo sustrato morfologico e nelle sue vicende biologiche.

Dopo che Huchard venne fuori colle sue osservazioni intorno alla ipertensione arteriosa ed alla ipotensione, illustrando in quanti modi possano modificarsi le tensioni vascolari e per quali momenti causali, per alcuni il fenomeno vascolare ha assunto importanza come se prima delle osservazioni di Huchard non fosse noto; e taluno, come il nostro A., ne fa addirittura il perno attorno al quale si aggira tutto il quadro patologico.

Io il primo riconosco la grande importanza dello studio dei fenomeni della circolazione; ma di fronte a certe conclusioni che si tirano da fenomeni rilevati dalla applicazione di alcuni strumenti, senza debitamente considerare tutti i momenti fisiologici che contribuiscono a determinarli, mi permetto di tenermi nelle mie riserve.

Ottimo lo studio della tensione vascolare nei diversi stati patologici, ma credo sia necessario prima di tutto segnalare i momenti fisio-patologici, che nel caso concreto possono concorrere a dare quel risultato sfigmomanometrico, o che da questo possono dipendere. Che più? Se v'ha un centro nervoso dal quale emanano influenze per tutto l'apparato circolatorio, non è meno vero che molti altri centri sono scaglionati lunghesso il midollo spinale e che possono singolarmente influire in modo particolare.

Si danno tante altre forme morbose di età critica le quali avrebbero ragione di essere particolarmente illustrate, quando le volessimo considerare da un punto di vista sistematico, come ha fatto l'A. Questi in vero si è messo alla stregua dei fenomeni vascolari e da un concetto sistematico per spiegare e denominare la sua sindrome.

Concludendo: *Non è ammissibile la sindrome del dott. Pawinski: come quadro nosografico non offre nulla di nuovo; come studio clinico è incompleto; la dimostrazione patogenica manca di fondamento dottrinale e pratico.*

***

Sul *Zentralblatt für innere Medizin* (n. 48, 1905) leggo il sunto di una interessante memoria di Kraus, sulla *Debolezza costituzionale del cuore*, e sono lietissimo di ragionarne, perchè da un lato vedo farsi strada l'indirizzo scientifico nella clinica, che io credo migliore, e perchè con una serie di fatti ed argomenti mi autorizza sempre più a persistere nella designazione delle combinazioni morfologiche da me proposta.

Riporto tutto ciò che è sostanziale della memoria dell'A.

Il concetto della *costituzione* è indeterminato; la *funzionalità* è legata alle condizioni morfologiche, alle disarmonie organiche. Un esempio di ritardo di sviluppo per effetto delle correlazioni organiche ci è dato dal missedema, dove la influenza di un organo modifica la organizzazione di tutto l'organismo. L'equilibrio delle parti del corpo può essere disturbato, non solo da processi ontogenetici, ma anche da varianti filogenetiche.

Sono concetti generali che mi hanno condotto allo studio della morfologia clinica; ma seguiamo l'A.

Al concetto di debolezza del cuore costituzionale è fondamento un sustrato anatomico. Già prima si era informati della insufficienza dello sviluppo dell'aorta e del cuore, ora essendo più insufficiente il cuore, ora l'aorta. Alla debolezza costituzionale del cuore, presuppone un abito particolare, determinato; non si tratta solo di debolezza del cuore, ma di un'alterata correlazione di sviluppo di alcune dimensioni. L'abito di tali organismi è stato segnalato fin da Areteo: sono generalmente uomini a torace stretto; questo abito è predisponente per la tubercolosi, la neurastenia, la ptosi viscerale. Quest'abito è caratterizzato : *a*) dalla cassa toracica ristretta; *b*) dal tronco complessivamente lungo, nel quale si osserva abnorme lunghezza del segmento lombale della colonna vertebrale, mentre lo sterno non oltrepassa la misura ordinaria; *c*) altro carattere di quest'abito è la strettezza della parte superiore del torace e dell'addome; il profilo dei lombi non presenta la sua bella forma triangolare, ma è cilindrico; la posizione dello stomaco, inclina verso la perpendicolare; sono esagerate le curve fisiologiche della colonna vertebrale, aleggianti le scapole. Questi individui tendono al linfatismo, alla anemia ed alla neurastenia.

Il cuore in alcuni casi squisiti è assolutamente piccolo; pende quasi dal fascio vascolare più che sia sostenuto dal diaframma; la punta del cuore si avvicina alla linea mediana. Un tale cuore è assolutamente insufficiente.

Nel quadro dei fatti morfologici molto bene esposti dall'egregio A., io rivedo delle note chiarissime appartenenti alla mia Prima Combinazione morfologica, e di più esposti, dirò così, sopra un fondo, che costituisce proprio l'ambiente nel quale emergono come frutto di un indirizzo al quale sottoscrivo con piena convinzione. Sono ben lontano dal pensiero che l'A., dalla conoscenza delle cose mie, sia stato condotto a studiare il suo argomento sulle mie traccie; invece sono convinto di due cose: la prima, che l'A. non abbia avuto modo di fare la conoscenza

di quanto precede nella scienza, avente stretta attinenza col suo argomento; la seconda, che avendo compreso l'importanza dell'indirizzo morfologico per lo studio delle costituzioni, abbia potuto concepire il suo lavoro con qualche incoerenza rispetto ai grandi principii della organizzazione e della variabilità individuale, per troppo arrendersi alle esigenze di una legge secondaria relativa alle possibili modificazioni del processo dello sviluppo per influenza di un organo. In quello che ci offre il nostro A. c'è osservazione positiva, ma dottrina unilaterale, la dipendenza di tutto dalla deficiente evoluzione del centro cardiaco e specialmente dal cuore. Io mi domando: è la costituzione primitiva dell'Essere che tra i suoi caratteri annovera le note deficienze del cuore, oppure è la manchevole evoluzione del cuore che porta con sè la speciale costituzione? Se vogliamo valutare tutte le funzioni di correlazione che fin dal primo sviluppo del germe si stabiliscono per legge biologica, dobbiamo dire, che è la costituzione, la quale si specifica per diversi caratteri ed anche per la deficienza di sviluppo del cuore.

L'A. ha descritto un esempio di individui che hanno attributi scheletrici e viscerali, quali ci ha mostrati; ma in natura la serie di questi esempi è infinita, e lungo la serie si vedono tante varietà individuali; ebbene, perchè non si descriveranno tutte e non faremo noi tante denominazioni nosografiche per designarle? Così penserà quegli che si compiace di creare delle sindromi cliniche sofisticando, ma non bene interpretando i fatti. Quegli invece che ha compreso l'indirizzo naturalistico e ne fa applicazione alla patologia umana, troverà necessario distinguere i tipi fondamentali delle forme dei corpi, troverà necessario imparare a distinguere mano mano si presentano, tutte le varietà, senza pretendere di classificarle, e nell'apprezzamento dei fatti fisiologici e patologici ne comprenderà il meccanismo, ma sempre convinto della grande varietà dell'essere umano, eviterà la illusione di fare progredire o di avere fatta progredire la scienza con sempre nuove sindromi.

Quando il nostro A. valorosamente spingendosi nel campo della morfologia si sarà persuaso che per procedere scientificamente occorre applicare in tutti i casi il criterio morfologico, il criterio somatometrico, il criterio fisiologico, si persuaderà, che i tre tipi fondamentali che figurano nella mia opera, non sono invenzioni dottrinarie, che a quei tre differenti tipi corrispondono differenti attitudini fisiologiche e diverse morbilità; comprenderà come sia molto più utile al progresso della scienza medica imparare a diagnosticare le individualità morfologiche, sustrato a particolari attitudini fisio-patologiche, di quello che ad elencare sindromi e invocare poi momenti causali, non sempre con fondamento scientifico, spesso con ipotesi dottrinarie

Quante volte nelle nuove sindromi non si vedono figurare fenomeni accidentali, sui quali i diversi scrittori discutono e polemizzano senza mai comprendersi? Io vedo ogni giorno che le malattie più volgari presentano nei diversi individui fatti o fenomeni speciali; e mi accorgo, che facendo fondamento delle mie considerazioni cliniche il dato morfologico, posso arrivare a comprendere il caso, meglio che consultando i quadri nosografici.

Io mi auguro che il nostro egregio autore si accinga a riformare il proprio

indirizzo nella clinica generale, e se anche non avessi l'onore di essere da lui ricordato, mi compenseranno ad usura le conferme che da lui verranno alla mia modesta iniziativa, come in quello che scrisse vedo confermato molto di ciò che ho dettato intorno alla *Prima Combinazione morfologica.*

***

Il prof. Andrea Ferrannini stampò or ora (*Il Tommasi* di Napoli, n. 2, gennaio 1906) la sua nuova sindrome, l'*angio-ipotonia costituzionale.* Con parecchie pubblicazioni, datanti fino dal 1903, è venuto individualizzando il tipo morboso, nel quale come sintomo culminante si nota la deficenza del tono delle arterie di medio e minimo calibro, donde abbassamento della pressione nel circolo arterioso ed innalzamento della pressione nel venoso, non per ipotonia passaggera delle pareti vasali o per altra ragione contingente di ipotensione arteriosa, come la tubercolosi, le cirrosi epatiche venose, parecchie disemie, varie infezioni ed intossicazioni acute, ecc., ma per un complesso di anomalie esistenti in tutti gli ordini e volgenti a quella sindrome, che nosograficamente spicca nel quadro.

Le anomalie generali antropologiche, dice l'A., sono principalmente: il predominio dei diametri longitudinali sui diametri trasversi in tutto il corpo; la deficenza dello sviluppo toracico in senso trasverso ed anche antero-posteriore; la eccessiva lunghezza della xifo-pubica in contrasto alla deficenza della circonferenza ombelicale trasversa e del diametro biiliaco; il colorito pallido plumbeo o giallastro bronzino; la magrezza abituale continua con autofagia per eccessiva e rapida decomposizione delle sostanze azotate e carbo-idrate, donde abituale sbilancio metabolico per *deficit*; lordosi, scapole alate, cifosi per deficenza di elasticità e di tono nei legamenti e nei muscoli delle regioni rispettive; ipotensione nelle pareti del cavo addominale con grande spostabilità degli organi; presenza di corde coliche; gastrodinia a digestione inoltrata, o gastralgia da sforzo gastrico; stipsi atonica più che spastica.

Premesso questo quadro l'A. si inoltra facendo commenti ed affermazioni sul valore e la significazione dei sintomi, dicendo che nei fatti vascolari esposti sta una causa della arterosclerosi, citando in proposito molti autori stranieri e qualche scrittore nostrano e finalmente ragionando della terapia che si conviene di fronte alla sua sindrome.

Ma noi vogliamo tornare davanti al quadro delle *anomalie generali antropologiche.*

Dopo serena contemplazione di questo quadro, mi sono venute alla memoria alcune frasi di Galileo altrove da me citate: *Questo mio detto volando per la bocca degli uomini, ha trovato padri caritativi, che l'adottarono per prole del proprio pensiero.*

Io mi appello alla lealtà dell'egregio collega A. Ferrannini per dichiarare, che non posso attribuirgli la ignoranza delle mie principali opere anche in omaggio alla scuola, dalla quale ebbe materiali di studio e conforto di consiglio, e che il quadro delle *anomalie generali antropologiche*, tolto il metodo della esposizione

ed il suono di alcune frasi, rappresenta l'insieme degli attributi morfologici che appartengono a quei tipi di organismi umani, che io ho raccolto ed illustrato fisio-patologicamente nella *Prima Combinazione morfologica.*

Io quindi mi trovo anche in questo caso, e forse in questo più che nei precedenti, in mezzo a fatti che mi sono famigliari, intorno ai quali è assai frequente la occasione di occuparmi, certo perchè il tipo morfologico del quale si tratta è dovunque frequentissimo, per disgrazia dell'umanità; comunque sento tutta la competenza per discutere la nuova sindrome dell'egregio A.

O il mio collega s'è fatta idea chiara del metodo morfologico-clinico, s'è impossessato del concetto scientifico e pratico di tutto ciò che si comprende nei principî della correlazione anatomica e fisiologica, o s'è accontentato di prendere alla meglio dai nuovi materiali scientifici quello che a lui giovava per costrurre la sua nuova sindrome. Ma io non posso attribuire al brillante intelletto dell'A. difficoltà alcuna a comprendere tutte le altezze e tutte le profondità del nuovo indirizzo scientifico al quale pare accenni di affidarsi.

Ed allora io devo chiedermi: come mai ha potuto l'A. impressionarsi sopra tutto dei fatti vascolari, i quali sono un elemento della complessa costituzione alla quale li riferisce? Come non si è accorto che la sua sindrome perde tutto il valore quando si consideri che si propone la denominazione di una costituzione dalla importanza teoricamente data ad un sintoma della costituzione medesima? Qui nasce l'inconveniente stesso che vedemmo ragionando della debolezza costituzionale del cuore di Kraus ed è inutile insistervi.

Rinuncio di scendere a considerare qualche altro minuto particolare della sindrome del Ferrannini per amore di brevità; ma non posso abbandonare l'argomento senza aggiungere qualche altra considerazione sulla tesi generale che mi venne proposta dagli autori che ho discussi.

* * *

Quando si istituisce l'esame morfologico per lo studio dell'individuo, premesso tutto ciò che si riferisce alla forma ed al volume delle parti che costituiscono l'organismo, si mettono in evidenza due altri momenti della massima importanza, il sistema circolatorio ed il sistema nervoso; poi si devono mettere a contribuzione le originarie attitudini fisiologiche dell'individuo, il suo adattamento nell'ambiente ed infine la storia dei sintomi propriamente detti. In tutti i casi, facendo l'esame morfologico del cuore, delle arterie, delle vene, si trova il carattere fondamentale proprio al tipo morfologico al quale appartiene l'individuo nello sviluppo del cuore e del resto del sistema vascolare; tuttavia col confronto dei diversi individui che appartengono al medesimo tipo morfologico, si possono riscontrare tante differenze individuali, sia nello sviluppo delle due metà del cuore, sia in quello dell'apparato nervoso, sia in quello venoso, sia infine nel sistema linfatico. Dalle considerazioni, non teoriche, ma rigorosamente fisiologiche, che si istituiscono sulla modalità di sviluppo di tutte queste parti, si concepisce, meglio dirò, si constata lo stato di pressione endovasale, od endo-cardio-

vascolare, e quale esso sia, è un elemento costituzionale individuale, ma non è una sindrome clinica; potrà considerarsi nella parte che esercitò e che esercita nel processo morboso del quale si farà poi la diagnosi; ma quando si voglia in modo particolare farne menzione, occorre avere documenti che ci dimostrino il mutamento avvenuto nella condizione della pressione endovasale in più od in meno, nel cuore, o nelle arterie, o nelle vene, in questo od in quel distretto specialmente, oppure dovunque.

Se poi si considera la grande influenza che esercita il sistema nervoso sopra tutte le funzioni vascolari e se i tipi morfologici ci offrono i dati per attribuire loro una condizione di particolare impressionabilità, si unisce a tutto il resto un altro elemento, che rende il fatto vascolare sempre interessante ma non mai tale da costituire per sè solo il fattore di una speciale sindrome.

Oltre queste considerazioni, vogliamo aggiungere, che morfologicamente parlando, il sistema vascolare offre tante varietà di sviluppo nelle sue espansioni periferiche cutanee e viscerali, come nei calibri delle arterie e delle vene, che non sempre il giudizio che ci facciamo sulla condizione della tensione endovasale in generale vale per alcuni distretti circolari, dove le varianti anatomiche stabiliscono variazioni dei rapporti idraulici. E queste cose che appena accenno sono tanto più da ricordarsi nei casi dove vediamo combinazioni morfologiche allontanarsi dal tipo ideale; e questo è proprio il caso degli organismi che furono oggetto di studio nei casi che abbiamo presi in considerazione.

II.

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Padova
Direttore prof. A. De Giovanni

Intorno agli spostamenti del cuore per aumento di pressione nel cavo pleurico di sinistra

per il dott. M. V. CARLETTI, assistente.

(*Continuazione e fine, vedi fascicolo n. 2*).

Le due osservazioni cliniche e necroscopiche che io qui riferisco mi sembra possano avere qualche valore per gettare un po' di luce su alcuni particolari della *vexata quaestio*.

I Caso. — R.... G..., anni 23. Pionca, contadino. Entrato nella sala San Gaetano dell'ospedale civile di Padova (Primario prof. A. De Giovanni) il giorno 4 gennaio 1905 e morto il 14 dello stesso mese. Nulla di notevole nell'anamnesi sia fisiologica che patologica. Ammalato a domicilio da 15 giorni. La malattia

cominciò con malessere generale, dolenzia alle musculature degli arti, dolori alle ossa, febbre, tosse secca. Poco dopo insorse ambascia respiratoria che andò man mano aggravandosi fino a dare all'ammalato senso di soffocazione In tali condizioni entra nella sala San Gaetano. Al momento della sua entrata si poterono rilevare tosto tutti i segni di un abbondantissimo versamento pleurico sinistro. Il versamento era tale che l'ottusità assoluta esisteva in tutto l'emitorace sinistro anche alla sopraclaveare e alla sopraspinata. Il silenzio respiratorio era ovunque assoluto, solo nella regione interscapolare sinistra si udiva intenso soffio bronchiale.

Per quanto spetta al cuore, ecco quanto fu rilevato. A destra dello sterno in corrispondenza del IV e V spazio intercostale, sulla emiclaveare, si osservavano delle pulsazioni diffuse, trascorrenti, sincrone col polso radiale. Le dita palpanti avvertivano appena un impulso debole e fugace. La percussione superficiale delimitava una zona di ottusità che in alto cominciava alla III costa (sulla parasternale) e all'esterno si estendeva in corrispondenza del IV e V spazio fino all'emiclaveare destra, mentre all'interno, sul terzo inferiore dello sterno, si cambiava in una risonanza ipofonetica e in basso si confondeva con la ottusità epatica. Ascoltando in detta area si udivano con intensità quasi eguale per la sua estensione i due toni cardiaci frequenti, ritmici, vicinissimi all'orecchio. il primo alquanto impuro e prolungato. Oltre la mediana sternale, verso sinistra, i toni cardiaci si percepivano deboli, come lontani e profondi, e portandosi con lo stetoscopio verso la sede fisiologica della punta essi non erano più udibili. Al focolaio aortico i due toni si avvertivano netti e distinti e al focolaio della polmonare non erano avvertibili. All'epigastrio nessuna pulsazione. i toni cardiaci si udivano quivi alquanto lontani

R. 32. P. 130. Il polso radiale sinistro era più piccolo del destro. Le vene giugulari esterne erano turgide. Cospicuo edema esisteva alla cute del tronco e degli arti inferiori, specialmente a sinistra, sul qual lato l'ammalato decombeva. Nei primi tre giorni di degenza estrassi, con la toracentesi, in tre riprese, dalla pleura di sinistra, litri 4 1/2 di liquido, che si riconobbe essere un essudato sierofibrinoso. Il polmone non diede alcun segno di essersi espanso. Le pulsazioni negli spazi intercostali di destra persistettero, e la ottusità cardiaca accennò a ridursi soltanto di un centimetro in senso trasversale, mentre il livello superiore rimase immutato. Verso il 9° e 10° giorno di degenza l'area di ottusità cardiaca a destra dello sterno aumentò di estensione fino oltre l'emiclaveare, mentre sulla stessa linea era scomparsa la pulsazione al IV spazio che invece si rendeva manifesta al V e VI. I toni cardiaci erano distinti, ma non così vicini come nei primi giorni di degenza. L'estrazione di altri cmc. 1800 di liquido dalla pleura non modificò sensibilmente l'area di ottusità.

L'ammalato morì improvvisamente con sintomi di soffocazione in 12ª giornata di degenza.

Trascrivo dal verbale d'autopsia della R. Scuola di anatomia patologica, gentilmente favoritomi dall'illustre prof. A. Bonome, solamente quella parte che pel caso speciale interessa.

Cavità toracica. — « Il diaframma a destra ha la sua maggior altezza a « livello del bordo inferiore della V costa e a sinistra a livello della III costa. « Il diaframma è floscio e palpandolo si percepisce a sinistra un senso di flut- « tuazione.

« Rimosso il piastrone dello sterno si trova che la cavità pleurica di sinistra « contiene una grandissima quantità di liquido sieroso, leggermente torbido, di « colorito citrino; la quantità del liquido è di circa 3 litri.

« Il cuore è spostato notevolmente a destra così che il margine sinistro si « trova circa sulla linea mediana del corpo; tutto il viscere si trova a destra di

« tale linea. Nella cavità del pericardio sonvi circa cmc. 250 di un liquido sieroso,
« leggermente torbido, simile a quello contenuto nella cavità pleurica.

« Il cuore invece di poggiare con il suo margine destro sul diaframma e di « essere obliquamente diretto dall'alto al basso e da destra a sinistra, ha assunto « una posizione quasi verticale per cui poggia sul diaframma con la punta e con « l'estremo inferiore del margine destro. A questo movimento di rotazione si è « associato un leggero abbassamento del viscere in totalità. La punta del cuore « è in rapporto con la faccia posteriore dello sterno in tutta vicinanza della « marginale destra, subito sopra della base dell'apofisi xifoidea. Il ventricolo si- « nistro è ruotato alquanto verso l'avanti, in modo che la coronaria anteriore è « a giusta distanza dal margine destro e sinistro della superficie cardiaca ante- « riore, e ha un decorso esattamente parallelo all'asse del corpo.

« La vena cava ascendente è dilatata e della stessa si rende visibile, al di « sopra del diaframma, un tratto indubbiamente maggiore di quello che si è « soliti vedere di norma.

« L'apice cardiaco è formato dal ventricolo sinistro. Miocardio sbiadito, poco « consistente. Orifici e valvole normali. Peso gm. 300.

« Il polmone sinistro è completamente atelettasico e respinto contro la colonna « vertebrale. È ridotto a un terzo circa del suo volume normale. La pleura che « lo ricopre è opacata ed ispessita.... Il polmone destro presenta enfisema vica- « riante al lobo superiore e medio (nel parenchima non esistono tubercoli), nel « lobo inferiore è congesto.

« Il fegato pesa gm. 1780, ed è alquanto abbassato, seguendo l'abbassamento « del diaframma ».

Caso II. — G..... F....., anni 25, Monselice, ex guardia di finanza. Divisione speciale « tubercolosi ». (Primario prof. A. De Giovanni). Entrato nella divisione il 22 gennaio 1905 e morto il 5 marzo 1905. Prestò per 6 anni servizio nel corpo delle guardie di finanza e fu sempre poco resistente alle marcie perchè era colto facilmente da cardiopalmo e dispnea. Due anni prima della attuale malattia ammalò di pleurite sinistra insorta subdolamente e che lo costrinse a riparare all'ospedale militare per la crescente dispnea. Uscì da questo dopo tre mesi molto migliorato, ma non si rimise mai del tutto e a poco a poco comparvero i sintomi della attuale malattia. Da 6 mesi ha febbre serotina, sudori notturni profusi, tosse ed escreato abbondante. La diagnosi formulata poco dopo la sua entrata nella divisione fu: Bronco-alveolite ulcerosa tubercolare cronica bilaterale dei lobi superiori. Pleurite cronica sinistra secondaria con scarsissimo versamento siero-fibrinoso.

Dopo 14 giorni di degenza l'ammalato venne colto improvvisamente da dolore acuto e violento alla regione laterale sinistra del torace e da forte dispnea. L'esame obbiettivo rilevò alla mattina tutti i sintomi classici di un *idro-pneumotorace sinistro chiuso*, il quale in breve volger di giorni si cambiò in pio-pneumotorace e aggravò sempre più le condizioni del paziente, che venne a morte il 5 marzo 1905.

Riferisco quanto si riscontrò all'esame obbiettivo del cuore.

Nel III e IV spazio intercostale destro, immediatamente all'interno dell'emiclaveare si osservano delle ondulazioni pulsanti, poco estese, frequenti, che si fanno ancor più evidenti nelle pause respiratorie. La palpazione della regione sopra detta fa avvertire una scossa debole, diffusa, frequente, che occupa il III, IV e V spazio intercostale all'interno dell'emiclaveare. Non è dato avvertire nes-

sun fremito, come non si avverte nessuna pulsazione a sinistra dello sterno e alla regione epigastrica. Con una percussione superficiale e leggera si delimita un'area di ottusità che in alto comincia alla IV costa sulla parasternale, e all'infuori arriva fino a cm. 4 dalla marginale destra. sul IV spazio, mentre in basso si confonde con la ottusità epatica. La pulsazione che si avverte al II spazio si trova quindi più all'esterno del confine della ottusità assoluta. Con una percussione forte e profonda, palpata, si avverte una diminuzione di risonanza che comincia a cm. 1.5 più all'esterno del confine della ottusità assoluta, e cioè proprio in corrispondenza della pulsazione avvertibile al IV spazio, mentre in alto tale diminuzione di suono comincia sul IV spazio intercostale.

Con l'ascoltazione i toni cardiaci si odono come lontani e profondi, su quella regione che corrisponde normalmente all'aia cardiaca; mentre si odono netti, frequenti e vibrati sul terzo inferiore dello sterno, e a destra dello stesso, specialmente sul III e IV spazio intercostale, sul bel mezzo dell'area di ottusità assoluta. Specialmente il II tono si ode secco e vibrato (« claquement » diastolico di Friedreich).

Oltre l'emiclaveare destra i toni si odono poco distintamente e affievoliti; all'epigastrio sono deboli e poco netti. Polso frequente, ritmico a 130.

Nei giorni che precedettero immediatamente la morte, si ebbero alcune modificazioni nel sopra descritto reperto: scomparsa degli impulsi sistolici visibili negli spazi intercostali destri; aumento dell'area di ottusità assoluta di circa mezzo centimetro verso l'esterno, mentre il limite superiore rimase invariato; comparsa di una pulsazione diffusa della parete addominale all'epigastrio. La pulsazione epigastrica si apprezzava anche con la palpazione, anzi con questa si avvertiva un debole e lontano impulso, mentre all'ascoltazione i toni cardiaci si mantevano in tal regione deboli e lontani. Il fegato debordava dall'arco costale sull'emiclaveare destra per due dita trasverse. Esisteva edema discreto della metà sinistra del tronco e dell'arto superiore sinistro (decubito costante a sinistra). Modico versamento libero addominale.

L' autopsia venne da me eseguita presso la Scuola di anatomia normale, essendo stato il cadavere da questa richiesto per le esigenze didattiche.

Riferisco solamente quanto al nostro argomento può interessare.

Prima di procedere all' apertura del torace, si introduce un lungo ago di acciaio in corrispondenza del IV spazio intercostale destro, allo scopo di tener fisso in posizione il cuore. Praticata quindi una incisura sulla linea mediana della parete addominale, in corrispondenza dell'epigastrio, si introduce una mano nella cavità addominale per esaminare il diaframma e il fegato. Il livello della parte più alta della cupola diaframmatica destra è alla V costa, e quello della sinistra è al VII spazio intercostale. Il fegato deborda dall'arco costale sul prolungamento dell'emiclaveare, di due dita trasverse, e l'estremo del lobo sinistro arriva fin quasi all'emiclaveare sinistra.

Mediante un bisturi si pratica una bottoniera fra i fasci sternali del diaframma e si introduce immediatamente un dito, il quale arriva subito a ridosso del cuore. Solo portando il dito un po' verso destra della linea mediana, si arriva a percepire nettamente la punta cardiaca, la quale corrisponde esattamente al punto di inserzione sternale della cartilagine della VI costa. Fu poscia constatata, con le solite manovre, l'esistenza di una considerevole quantità di aria nel cavo pleurico sinistro. Rimosso il piastrone dello sterno, si osserva che il margine polmonare destro decorre in alto, lungo la linea mediana, per scostarsene alquanto a livello del terzo spazio intercostale, e decorrere da questo punto obliquamente

all'esterno, fino a toccare la V costa a un centimetro circa all'interno della emiclaveare e continuarsi poscia con il margine inferiore. Il lembo polmonare destro ricopre una parte della faccia anteriore del pericardio al quale è aderente.

Nel cavo pleurico sinistro sono contenuti circa cmc. 1500 di liquido purulento. Il polmone sinistro, completamente atelettasico, è cacciato contro la doccia vertebrale; inciso, lascia scorgere numerosi ed estesi focolai di caseosi. La pleura parietale appare ispessita, e qua e là di aspetto lardaceo. Causa le condizioni del polmone sinistro, la parete anteriore del pericardio rimase quasi tutta scoperta e in diretto rapporto con la parete toracica anteriore e precisamente con lo sterno, per quasi tutta la sua estensione, e con l'estremità sternale della IV e V costa destra. Il margine sinistro del pericardio è quasi verticale e corrisponde quasi alla marginale sternale sinistra. Essendo il pericardio stato inciso precedentemente attraverso il diaframma, non è possibile valutare la tensione delle sue pareti. Apertolo completamente vi si rinviene una discreta quantità di liquido limpido, giallo citrino, che si riconosce essere un trasudato.

Per non influire sulla posizione del cuore, il liquido al momento non viene levato; misuratolo dopo, la sua quantità risultò di circa cmc. 130. Tutto il cuore è spostato completamente a destra della linea mediana. E precisamente: la base è spostata in modo da distare dal piano mediano sagittale di circa cm. 6, essa appare anche in un piano posteriore a quello occupato normalmente. La punta rispetto alla base è maggiormente spostata, e, come si disse, corrisponde allo estremo sternale della VI costa, ed è direttamente applicata alla parete toracica. Il cuore ha pure subìto una rotazione sul proprio asse da sinistra a destra, in modo che quello che normalmente sarebbe il suo margine sinistro, si è portato in avanti ed è venuto a mettersi a contatto con la parete toracica anteriore, mentre una corrispondente porzione del ventricolo destro (margine destro del cuore), si è allontanato dalla parete toracica portandosi posteriormente. Il cuore così spostato e ruotato, con la base cacciata alquanto posteriormente e la punta in avanti appare quasi di prospetto. Quella che di norma è faccia anteriore del cuore, si è fatta laterale verso destra ed è costituita in egual porzione dal ventricolo destro e sinistro, decorrendo la coronaria anteriore quasi esattamente nel mezzo di tale superficie. Il grande asse cardiaco si è solo di poco fatto verticale. Così disposto, il cuore contrae con la parete toracica rapporti diretti con la punta e con la regione apicale del ventricolo sinistro; man mano che si va verso la base, il cuore invece si allontana alquanto dalla parete anteriore.

Le due vene cave decorrono lungo uno stesso asse e non sono per nulla deviate o stirate; la cava inferiore, nel tratto sopradiaframmatico misura appena cm. 1. I grossi vasi non appaiono incrociati. Rimosso l'ago che tiene fisso il cuore ci si può convincere in modo evidentissimo che le vene cave formano come i cardini attorno ai quali il cuore può oscillare e muoversi, precisamente come una porta, da sinistra verso destra e in avanti. Era possibile nel cadavere la seguente manovra: afferrare il cuore e spostarne verso *destra* la punta ancor più di quanto fosse spostata la base, in modo da fargli compiere quello che co-

munemente vien detto movimento a pendolo. Tale movimento avveniva attorno all'asse delle vene cave che sembravano non torcersi. Questo fatto ha naturalmente un valore relativo perchè i grossi vasi erano flosci e vuoti di sangue.

Il cuore pesava gm. 265. L'estensione del tratto diaframmatico del pericardio misurava cm. 11. Il piano diaframmatico, per questa estensione di cm. 11, era diretto obliquamente in basso verso sinistra con una inclinazione di cm. 3. 5. Il fegato pesava gm. 1820, era in degenerazione granulo-grassa e leggermente congesto.

***

Per una fortuita coincidenza ho potuto raccogliere due casi che pur scostandosi alquanto fra loro offrono tuttavia anche qualche analogia. Trattasi in tutti e due i casi di spostamenti cardiaci notevoli e quasi di egual grado. In tutti e due il cuore è spostato interamente a destra della linea mediana del corpo, la punta si trova a corrispondere alla regione della base dell'apofisi ensiforme, la base è alquanto spostata verso destra e il ventricolo sinistro, ruotato in avanti, concorre, più della norma, a formare la faccia anteriore o anterolaterale del cuore. In tutti e due i casi il cuore è libero nel cavo pericardico. Nel primo caso esistendo una flogosi — propagata dalla pleura — del foglietto parietale, il liquido raccolto nel pericardio è un essudato, ma non esistono tracce di stratificazioni fibrinose, di briglie o altro e il cuore nuota liberamente nel liquido. Nel 2° caso il liquido è un trasudato.

Riguárdo all'aumento della quantità del liquido racchiuso nel pericardio nei casi di spostamento cardiaco nessun autore lo ricorda espressamente. Solo il Gervino, nel riferire il suo caso di pio-pneumotorace, ricorda che nel pericardio esisteva « scarso liquido purulento » (ciò che vuol dire che esisteva una pericardite!). Si sa del resto come sia frequente, specie nelle pleuriti di sinistra, un secondario risentimento della sierosa pericardica.

Le ricerche del Colrat (12), fra l'altro, stanno a provarlo. A prescindere però anche da questa flogosi, io credo che, come nel mio 2° caso, così molto spesso succeda, in casi analoghi di considerevole spostamento cardiaco, che anche la circolazione intrinseca del pericardio risenta gli effetti del difficoltato circolo venoso e abbiano quindi a verificarsi le necessarie condizioni pel formarsi e raccogliersi di un trasudato nel sacco pericardico stesso.

La presenza di liquido — indipendentemente dalla sua natura — nel cavo pericardico, quale influenza potrà avere sul determinarsi dei cangiamenti di posizione del cuore? Si intende che qui si parla di mediocri quantità di liquido — quali in queste condizioni possono verosimilmente aver luogo — capaci di causare una distensione solo modica dei foglietti del pericardio.

Di solito il foglietto parietale sinistro del pericardio viene dalla pressione endopleurica sinistra applicato direttamente contro il margine sinistro del cuore e questo risente gli effetti dell'aumentata pressione in modo diretto e immediato;

specialmente poi — come ha dimostrato il Pitres — quando il foglietto sinistro, per l'eventuale abbassarsi del diaframma, si tende e si fa verticale. Se allora, quando cioè il cuore ha già cominciato a spostarsi, si manifestano le condizioni necessarie pel formarsi di un trasudato, il liquido, come più mobile del cuore, verrà tosto a raccogliersi verso le parti di destra del pericardio, verso quello che il Ferber chiama seno pericardiale destro. Quando però per l'incalzante pressione endopleurica, il cuore vieppiù si sposta e si fanno tese le pareti del pericardio, il liquido si interporrà fra queste e il cuore e impedirà che esse vi si addossino. Allora tutto il sacco pericardico teso verrà sospinto verso destra e il cuore nuotando in mezzo a un mobile elemento potrà più facilmente assumere la posizione migliore rispetto alle mutate condizioni di luogo e di pressione. Tutto ciò quando sia mediocre la quantità di liquido raccolto nella sierosa pericardica. Quando però il versamento si fa soverchiamente copioso, può avvenire allora che venga in parte annullata la funzione protettiva che il pericardio esercita sul cuore tendendosi, e che la pressione intrapleurica si faccia sentire attraverso il pericardio, per mezzo del liquido interposto, sopra le pareti del cuore dislocato e specialmente sopra le orecchiette e i vasi venosi, comprimendoli. Causa questa, non ultima forse, della morte improvvisa che talvolta si osserva nelle pleuriti.

Buon criterio clinico — quantunque non assoluto — per esser messi sull'avviso della possibile formazione di liquido nel cavo pericardico in questi casi, mi sembra essere il fatto, che dopo la toracentesi non è possibile constatare una riduzione dell'area di ottusità a destra dello sterno.

Nel reperto del 2° caso è notato espressamente come la base cardiaca si portasse a circa cm. 6 a destra della mediana sternale e come il margine polmonare destro coprisse parte del pericardio che debordava a destra dello sterno.

Nel reperto del 1° caso ciò non è detto espressamente, ma io ricordo benissimo che, sebbene in minor grado, tale fatto pure esisteva. Del resto il verbale d'autopsia dice « il polmone destro presenta enfisema vicariante al lobo superiore e medio » ciò che avvalora ancor più la realtà del fatto a cui accenno. Nel 2° caso anche clinicamente era stata riscontrata a destra dello sterno, sul IV spazio intercostale, un'area di ottusità relativa — che circondava per lo spessore di circa cm. 1. 5, l'area di ottusità assoluta — in corrispondenza della quale si osservavano le note pulsazioni cardiache.

Mentre quindi in vita si potevano osservare e palpare nei miei due ammalati delle pulsazioni in corrispondenza delle linee emiclaveari destre, al tavolo anatomico si potè constatare che proprio in dette regioni eravi uno strato, più o meno ampio, di lembo polmonare che si interponeva fra cuore e parete toracica. Le pulsazioni quindi riscontrate in vita non solo erano date dalla base del cuore, ma verosimilmente il loro manifestarsi era possibile anche attraverso un sottile strato di tessuto polmonare. Del resto le ondulazioni pulsanti rilevate nei miei due casi, e che si osservano molto spesso in ammalati di tal genere, sono molto simili, per i loro caratteri, a quelle ondulazioni trascorrenti che a volte,

sia in stati patologici che normali, si possono osservare in corrispondenza della regione cardiaca propriamente detta, e che, come è saputo, si palesano attraverso a tessuto polmonare interposto.

***

Ma ancor più importanti delle analogie sono le differenze che presentano fra loro i miei due reperti necroscopici.

Nel primo caso il diaframma è abbassato meno che non nel secondo, e precisamente: mentre a destra l'abbassamento è per tutti e due i casi avvenuto quasi in egual misura (al margine superiore della V costa nel primo, e alla V costa nel secondo), a sinistra invece nel primo caso il diaframma è sospinto in basso fino a livello della VII costa, e nel secondo fino a livello del VII spazio intercostale. La inclinazione del piano diaframmatico nel primo caso doveva essere quindi minore di quello che nel secondo, nel quale fu valutata pel tratto su cui poggiava il cuore a circa cm. 3.5 su cm. 11 di estensione. La base cardiaca seguì in tutti e due i casi l'abbassamento del diaframma e perciò nel primo caso il suo abbassamento è stato alquanto minore.

Uno spostamento invece della base verso un piano alquanto posteriore alla norma è manifesto solo nel secondo caso.

Ciò spiega come nel primo caso la faccia anteriore del cuore fosse in più intimo contatto con la parete del torace, mentre che nel secondo caso solo la regione apicale trovavasi a diretto contatto con il piano costale anteriore. È stato questo spostamento posteriore della base che ha contribuito a far sì che la faccia anteriore del cuore assumesse una posizione quasi del tutto laterale e guardasse verso destra.

Ma il fatto che merita maggiore considerazione è quello che riguarda il tratto sopra diaframmatico della vena cava inferiore. Moltissime delle questioni che si sono fatte intorno alle modalità dello spostamento cardiaco si basano sulle condizioni anatomo-topografiche di tale vena. Ormai quasi tutti gli autori sono d'accordo nell'ammettere che essa costituisca il vero pernio del cuore, attorno al quale il viscere possa muoversi.

Fu il De Giovanni uno dei primi a richiamare l'attenzione su questo fatto e a stabilire la fissità dell'angolo epato-cardiaco mediante il breve vaso che tiene avvinta la base del cuore al diaframma.

Anche tutte le ricerche sperimentali fatte per lo studio del nostro argomento hanno costantemente confermato tale fatto.

Nel secondo dei miei casi la vena cava intratoracica misurava anteriormente appena cm. 1; invece nel primo, come dice il verbale d'autopsia, la cava era dilatata e appariva alquanto più lunga della norma. Tale maggiore lunghezza, che (secondo i miei ricordi) era circa di cm. 4, è da considerarsi causata dallo stiramento del cuore ectopico, o semplicemente come primitiva? Il verbale non dice se oltre all'esser più lunga fosse stirata o in qualche modo inclinata.

Normalmente qual'è la lunghezza di tale vaso?

In verità gli anatomici poco si sono occupati di questa vena. L'unico che la abbia studiata e descritta con cura è il Luschka (13).

Secondo questo A. il tratto toracico della vena cava inferiore, considerato nella sua porzione anteriore e sinistra dal forame quadrilatero al margine inferiore della valvola di Eustacchio, misura cm. 2.2; mentre invece misura cm. 3.5 considerato nella sua porzione posteriore e destra. Charpey afferma che in media essa misura cm. 3 e Romiti pure dà questa cifra, ricordando però come possa variare la sua lunghezza a seconda degli individui.

Io ho per conto mio istituite alcune ricerche sul cadavere misurando la vena in parola in corrispondenza della sua faccia anteriore (come era stata considerata nei due casi riportati) e ho trovato dei dati molto varî. Trovai come massima lunghezza cm. 2.5 (una volta) come media cm. 1 a 1.5 (di sette casi) e tre volte riscontrai una considerevole brevità di questo tratto vasale: sembrava quasi che la vena cava appena attraversato il foro quadrilatero sboccasse nella orecchietta destra.

Per tutti questi fatti io sono persuaso che la lunghezza maggiore della norma della cava toracica constatata nel mio I caso fosse specialmente dovuta allo stiramento subìto per lo spostamento del cuore e abbassamento del diaframma.

Il De Giovanni (14) già da molti anni ha dimostrato come le pareti della vena cava non abbiano una costante costituzione anatomica e come ora più ora meno vi predominino gli elementi muscolari, il connettivo interstiziale e le fibre elastiche. Di qui una maggiore o minore resistenza del vaso alle cause che tendono a dilatarlo, a distenderlo o ad allungarlo, rendendo così possibile un certo grado di mobilità al così detto pernio del cuore.

Grado di mobilità naturalmente lieve e che non permetterà notevoli spostamenti della base cardiaca, ma tale però da dar ragione di particolari varietà in ciascun caso di spostamento cardiaco.

* * *

L'aumento di pressione che per svariate cause morbose può gradatamente o rapidamente verificarsi nella pleura di sinistra, provoca molteplici spostamenti e modificazioni negli organi vicini, sia direttamente, sia in modo indiretto. Spostamenti e modificazioni che non sempre avvengono in tutti i casi e in tutti gli organi nella stessa maniera e nello stesso grado; creando così atteggiamenti e rapporti topografici, fra organo e organo, differenti a seconda degli individui. L'aumento di pressione si fa sentire in ogni direzione: all'esterno, in avanti e posteriormente contro la parete toracica, in basso contro il diaframma e gli organi ad esso sottoposti, e all'interno contro il polmone, il cuore e tutto il mediastino.

Negli individui giovani, con tessuti elastici, più facilmente che in altri, l'emitorace sinistro, pel formarsi di un versamento nella pleura di sinistra, si espande, assume una permanente posizione inspiratoria, mentre le ultime coste per la loro

maggior mobilità subiscono uno spostamento più grande, ruotano, si innalzano, amplificano maggiormente il lato ammalato a spese di quello sano. Il torace subisce allora quella deformazione che il Peyrot (15) denominò ovalare obliqua. La parte inferiore dello sterno in causa di questa spesso si sposta dalla linea mediana verso sinistra per due, tre ed anche quattro centimetri (*deyettement du sternum* di Peyrot). In altri individui invece tutto ciò non si verifica, o solo in leggero grado, per condizioni di elasticità e cedevolezza del tutto differenti della gabbia toracica, o per sviluppo e tonicità dei suoi tessuti molli, legamenti, muscoli intercostali, ecc. in ogni caso differente.

Durante il formarsi del versamento il polmone generalmente viene cacciato verso la doccia vertebrale e può venir compresso fino a divenire completamente attelettasico, ma alle volte ciò non avviene, e specialmente le parti polmonari inferiori possono presentare una contemporanea congestione o epatizzazione e opporre una maggior resistenza allo spostamento e allora applicarsi a ridosso del cuore anzichè ridursi verso le regioni posteriori del torace.

Il diaframma viene pure a spostarsi per effetto dell'aumentata pressione endopleurica. Esso viene spinto verso il basso, verso la cavità addominale e sposta gli organi che stanno sotto di lui. L'abbassamento si avvera da prima solo nella metà sinistra, ma quando la pressione aumenta, anche la metà destra si abbassa, sebbene in minor grado. Questo abbassamento - *coeteris paribus* - sarà maggiore o minore a seconda della tonicità del muscolo diaframmatico. Un più o meno cospicuo allargarsi della base del torace - causa il versamento - potrà per conto suo distendere il diaframma e favorire, in secondo tempo, il suo abbassamento. La forma stessa del torace potrà avere una notevole influenza su tale fenomeno. Sappiamo come negli individui a torace lungo e stretto la cupola diaframmatica sia molto più accentuata che non negli individui a torace ampio, largo e corto, specialmente svasato alla base, nei quali il muscolo in parola presenta una scarsa curvatura.

Ma anche gli organi sottostanti potranno avere una importanza notevole su tale dislocazione diaframmatica. Negli individui nei quali i visceri ipocondriaci sono molto sviluppati, che hanno un fegato molto voluminoso — e che ancor più voluminoso può farsi quando esistano ragioni di difficoltato circolo suepapatico, come nel nostro caso — potrà questo viscere, di per sè pesante, scendere in basso e spostarsi per l'effetto della soprastante pressione pleurica, assai più facilmente di quello che non lo faccia un fegato piccolo, poco pesante e che spesso con il suo lobo sinistro di poco oltrepassa la linea mediana. Di più, il movimento « à bascule » del fegato, segnalato in special modo dal Devoto, che ha luogo nelle pleuriti sinistre, sarà più facilmente apprezzabile nel caso di un fegato voluminoso, perchè la pressione della pleura sinistra e del mediastino si fa sentire su più estesa superfice. Questo movimento « à bascule » inalzando alquanto il lobo destro del fegato provocherà una maggior inclinazione del piano diaframmatico.

Ma, ciò che a noi più interessa, la pressione endopleurica oltre che su tutte le parti ora enumerate, fa sentire i suoi effetti specialmente sul mediastino e sul

cuore tendendo a spostare il tutto verso destra; spesso, come abbiamo veduto, anche oltre la linea mediana. Se noi ricordiamo quanto nelle prime pagine fu riferito riguardo ai reperti necroscopici rinvenuti nella letteratura, noi dobbiamo convenire tosto che non sempre il viscere cardiaco si sposta nella stessa maniera. Anche nei due casi da me riportati si poterono osservare due modalità differenti di spostamento. Nel primo caso il cuore è spostato a destra « in toto », il grande asse cardiaco è completamente verticalizzato, il ventricolo sinistro alquanto ruotato in avanti, la base cardiaca alquanto abbassata. Nel secondo, il cuore non solo è spostato in totalità, ma la base oltre che esser abbassata e spostata a destra è anche sospinta in un piano posteriore, la punta è in avanti, il viscere si presenta - per l'avvenuta trococardia - di prospetto, col margine sinistro fatto anteriore e la superficie anteriore rivolta a destra.

Se noi consideriamo tutta questa diversità di reperti e pensiamo alle varietà che hanno luogo nelle modificazioni di tutti gli altri organi contenuti nel torace e della stessa gabbia toracica, in causa di un aumento di pressione nella pleura sinistra, come possiamo noi pensare che il cuore possa spostarsi in una determinata maniera e sempre unicamente in quella, in ogni individuo?

I rapporti che il cuore ha con tutto ciò che è contenuto nel torace sono tali che non è possibile che esso possa spostarsi e assumere nuove posizioni senza risentire l'influenza degli altri organi che assieme a lui cambiano di sede. Ogni cambiamento di posizione del cuore deve dipendere oltre che dalla causa occasionale anche dal diverso grado e modo di spostamento degli organi che sono con lui in rapporto.

Noi abbiamo veduto come talune volte la gabbia toracica assuma una forma ovalare obliqua e lo sterno si allontani dalla linea mediana. In questi casi è certo che lo spostamento sarà più apparente che reale.

A seconda poi che il diaframma si lascerà più o meno facilmente distendere o abbassare, il cuore troverà condizioni di spostamento differenti. La inclinazione maggiore o minore del piano diaframmatico su cui poggia il cuore può, a parer mio, in particolar modo influire sullo spostamento. Quando il diaframma di poco si abbassa e mantiene, su per giù, la sua normale inclinazione sarà possibile che il cuore venga spinto a destra quasi senza cambiar direzione, o solo facendosi alquanto verticale. Quando invece il diaframma facilmente cede e si abbassa considerevolmente nella sua metà sinistra, mentre magari la cupola destra alquanto si innalza per il movimento « à bascule » del fegato, la inclinazione diaframmatica si esagera considerevolmente e ciò rende senza dubbio più difficile uno spostamento del cuore verso destra.

Ma allora, d'altro canto, il foglietto sinistro del pericardio per questo stesso abbassamento vien teso enormemente (Pitres) e mantiene il cuore spinto verso destra.

Io credo che sia proprio quando coesistano queste condizioni che si possa avverare quella maniera di spostamento osservato nel mio secondo caso.

Il cuore, per la inclinazione del diaframma, non può essere spinto verso destra oltre un certo limite. Allora, incalzando la pressione endopleurica, il cuore

si fa verticale, la punta si avvicina sempre più allo sterno, il viscere compie un leggero movimento di rotazione da sinistra a destra attorno al grande asse, contemporaneamente la base, quasi strisciando contro qualla specie di parate insormontabile data dalla cupola diaframmatica destra, si porta in un piano alquanto posteriore e il viscere si mette quasi di prospetto girando un po' attorno al suo pernio, alla linea che congiunge le due vene cave.

E vi sono condizioni anatomiche le quali spiegano ampiamente la possibilità e anche la utilità clinica di questo movimento. Ricorda il Luschka come la vena cava inferiore intratoracica sorta dal forame quadrilatero a cm. 1 in avanti del corpo della IX vertebra dorsale, si porti con una dolce curvatura a concavità rivolta verso sinistra e in avanti verso la regione postero-inferiore della orecchietta destra ove sbocca. Ora, se la base cardiaca è spinta un po' a destra e posteriormente con questo suo movimento non farà che raddrizzare alquanto la normale curvatura della vena cava, la qual vena certo non potrà che favorire tale movimento. La corrente sanguigna che arriva all'orecchietta destra, per tal fatto non potrà che esser favorita.

Ma oltre le condizioni sopra menzionate anche altre cause possono influire sul vario modo di spostarsi del cuore.

Il volume stesso del cuore ha una considerevole importanza. È evidente anche a priori come un cuore piccolo possa essere spostato più facilmente di uno voluminoso. Data una certa inclinazione del piano diaframmatico e un cuore relativamente voluminoso, lo spostamento di cui esso sarà capace verosimilmente non sarà molto grande e la direzione dei suoi assi verrà di poco modificata, mentre invece se si tratta di un cuore relativamente piccolo questo oscillerà più ampiamente e potrà presentare in grado ancor più accentuato quelle variazioni di posizione descritte nel mio secondo caso, e magari dar luogo ad uno spostamento della punta tanto considerevole, per essersi la base spostata all'indietro, da far percepire il suo battito a destra dello sterno. Su questo argomento però necessitano ulteriori osservazioni.

Ma v'ha di più. Le stesse sproporzioni di forma e di volume fra le diverse parti del cuore possono modificare lo spostamento. Quando, per esempio, le cavità destre sono prevalenti sulle sinistre difficilmente potrà compiersi quel movimento, già descritto, di rotazione in avanti del ventricolo sinistro, più difficilmente allora la base potrà esser cacciata posteriormente e invece con maggior facilità potrà avvenire che le destre parti del cuore contraggano estesi rapporti con la parete toracica e diano luogo a diffusi e a volte validi impulsi negli spazi intercostali destri da far credere spesso che non la base ma la punta del cuore stia sotto, pulsando.

***

Affermare in modo perentorio che negli aumenti di pressione intrapleurici di sinistra il cuore si sposta in una data maniera, e solamente in quella, è contrario ai dati della clinica e ai reperti anatomici. La modalità dello spostamento

del cuore è legata intimamente alle correlazioni di sviluppo anatomico e alle modificazioni di sede degli altri organi con i quali esso sta in rapporto.

Il volume del fegato e del cuore, la inclinazione del diaframma sono i fattori principali che possono influire variamente sulla maniera di spostarsi del viscere cardiaco. Ogni caso si può dire rappresenti una varietà a sè di spostamento.

Volendo tuttavia descrivere schematicamente le varietà più frequenti di spostamento possiamo dire:

I. Il cuore si sposta « in toto » verso destra specialmente se è voluminoso e il diaframma è poco inclinato.

II. Si sposta « in toto » facendosi verticale e a volte ruotando attorno al suo grande asse in modo che il ventricolo sinistro divenga anteriore alquanto più della norma e il ventricolo destro di altrettanto si faccia posteriore, quando esiste una discreta inclinazione del piano diaframmatico e il cuore non è molto grande.

III. Si porta in massa a destra e compie un movimento « a guisa di porta » attorno alla linea che congiunge le vene cave, quando la inclinazione diaframmatica è notevole. Allora il cuore si presenta di prospetto, la punta è vicina all'apofisi xifoide e la base è cacciata in un piano alquanto posteriore alla norma, ecc. Il volume del cuore può influire a render tale spostamento più o meno accentuato.

In tutti e tre questi casi la punta del cuore rispetto alla base si trova a sinistra.

IV. Esiste la possibilità — quantunque rara — che la punta si porti a destra dello sterno alquanto più della base, sospinta posteriormente, quando vi sia solo una discreta inclinazione diaframmatica e un cuore piuttosto piccolo.

Al mio maestro, il prof. A. De Giovanni, la mia gratitudine per i preziosi consigli che volle darmi.

Giugno 1905.

BIBLIOGRAFIA.

1. Sannè. *Des déplacements du coeur par les épanchements pleuraux gauches*, etc. etc. Thèse de Paris, 1899.

2. Baduel e Siciliano. *Il triangolo paravertebrale di Grocco*. Riv. crit. di clinica medica, 1904.

3. Fräntzel. Ziemssen's Handbuch der speciellen, ecc. nel capitolo: *Pleuritis*. T. IV, 2ª parte, 1877.

4. Leichtenstein. *Die plötzlichen Todesfälle bei pleuritischen Essudaten*. Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. XXV.

5. Pitres. *Les signes physiques des épanchements pleuraux*. Bordeaux, G. Gounouilhou, 1900, troisième leçon.

6. Bard. Lyon médical 1892 e 1893; e Médecine moderne. Maggio 1897.

7. Leclerc. Lyon médical, 1897. *Déplacement du coeur dans les épanchements pleuraux du côté gauche à propos d'un cas de pyopneumotorax*.

8. Cardi. *Lo spostam. del cuore nei versamenti pleurici di sinistra*. Rif. medica, 1897, Vol. VI, pag. 650.

9. GERVINO. *Lo spostamento del cuore negli aumenti di pressione endopleurici sinistri*, Policlinico Med. Fas. 1, 1905, anno XII, pag. 12.

10. PEYROT. Archives Génér. de Méd. 1876, luglio. *Sur les tensions intra-toraciques dans les épanchements de la pleure*, pagina 47.

11. FERBER A. *Die physikalischen Symptome der Pleuritis exudativa.* Akademische Habilitationsschrift. Marburg, 1875, pagina 45.

12. COLRAT. Lyon médical. Maggio 1882.

13. LUSCHKA H. Die Anatomie des Menschen, 1862. Tübingen I, pag. 443.

14. DE GIOVANNI. Commentari di clinica medica. Vol. I, 1ª edizione, 1888, Padova.

15. PEYROT. *Étude expérimentale et clinique sur le thorax des pleurétiques et la pleurotomie.* Th. doct. 1876, pag. 28-29.

Molti altri autori si sono occupati dell'argomento in parola sia dal lato teorico che sperimentale. Tralascio di questi la citazione perchè a me direttamente non interessante. Nelle opere citate qui sopra si trovano le indicazioni bibliografiche di tali AA.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

Contributo allo studio della medicazione fosforata con i preparati organici di fosforo

per il dott. PIETRO GALLENGA, aiuto, docente di patologia speciale medica.

La cura fosforata ha preso da molti anni vasto sviluppo e sono numerosissimi i casi in cui essa trova la sua indicazione.

Dopo l'impiego del fosforo metallico e fosfati e ipofosfiti minerali sotto le più varie forme, si è manifestata anche per il fosforo la tendenza a somministrarlo sotto forma organica e da questa tendenza nacque la grande diffusione che hanno avuto ed hanno ancora i glicerofosfati che rappresentavano il primo tentativo in questa via.

L'uso dei fosfati ed ipofosfiti minerali è ora da molti autori, tra cui principalmente il Gilbert, creduto poco efficace perchè è messa in dubbio la loro capacità di assimilazione e il loro impiego in terapia si è già venuto rapidamente limitando. Ora è la volta dei glicerofosfati a cui lo Gilbert stesso fa la medesima accusa e il loro posto tende ad essere occupato da altri preparati organici che sono estratti o dal regno animale (nucleina, lecitina, paranucleoproteidi) o dal vegetale (fitina) o sono prodotti per sintesi del fosforo con l'albumina (Protylin).

I rimedi nuovi entrano spesso nella pratica senza essere stati a sufficienza studiati esponendo così medici e malati ad insuccessi terapeutici che talvolta

possono avere conseguenze spiacevoli. Non ho creduto quindi fare cosa inutile rivolgendo la mia attenzione allo studio del Protylin e ai suoi derivati (Ferriprotylin, Bromoprotylin, Arsilin). Questi vari preparati si presentano con caratteri che possono essere molto utili quando essi corrispondano efficacemente alle loro promesse.

Il mio studio dividesi in 2 parti: prima: quella riferentesi all'analisi dei caratteri di questi nuovi medicamenti, della loro tossicità, tolleranza, assimilazione, influenza sulle funzioni digerenti e sul ricambio: seconda quella riferentesi alla loro efficacia terapeutica nelle varie categorie morbose in cui ne ho fatto uso.

L'esperimento del protylin e dei suoi derivati sugli ammalati mi era del resto facilitato e autorizzato dalle numerose pubblicazioni già fatte in vari paesi e da diverse scuole, pubblicazioni che tutte concludono favorevolmente a questo nuovo medicamento.

Citerò i primi esperimenti fatti nella clinica del Kocher, in seguito ai quali il Protylin fu posto in commercio.

Lo Gnezda, nella clinica del Leyden, concluse in seguito a ricerche in alcuni casi di cachessia cancerigna, di nevrosi e di anemia che il protylin è un *efficace tonico* per cui si ottiene miglioramento della nutrizione e dello stato generale.

Il Goldmann ottenne col protylin buoni risultati specie nella anoressia nervosa, in cui col ritorno dell'appetito migliorarono tutti i sintomi, col bromoprotylin nell'isteria, col ferriprotylin nella clorosi. Così pure nella tubercolosi, scrofolosi e rachitide, nelle malattie croniche, nei catarri gastrointestinali, nel gozzo i risultati furono generalmente favorevoli.

Il Bazzicalupo eseguì ricerche sperimentali e cliniche notando sopratutto la buona influenza del protylin sulla ematosi (elementi cellulari ed Hb), sul peso del corpo, sull'eliminazione dell'urea. Egli osservò somministrando a 2 cani circa 2 gm. al giorno di protylin, un aumento di anidride fosforica eliminata nelle urine di 6 e 4 cgm., mentre quella introdotta col protylin sommava a circa 12-15. Non avendo però riferito ricerche corrispondenti sulle feci non può dirsi se il resto dell'anidride fosforica introdotta fosse eliminato o no per l'intestino. I casi del Bazzicalupo sono tutti di forme nervose: non notò mai intolleranza e sempre miglioramento spiccato.

Lo Schirkow ha comunicato un caso di clorosi in cui la guarigione con l'uso del protylin fu rapidissima, stimolando l'appetito e regolando insieme la digestione.

Il Siegmann esperimentò il protylin specialmente nelle nevrosi (neurastenia, isteria) e anch'egli concluse dai suoi numerosi casi per la sua favorevole influenza sul ricambio materiale, sullo stato generale, ritenendolo un efficace tonico e di alto potere nutritivo. Notevole è il fatto che anche questo autore ha fatto la speciale osservazione che il protylin agisce molto bene sulle funzioni digestive stimolando l'appetito e facilitando la digestione.

Il Gerhartz, premesso che l'azione del fosforo è spesso moltö favorevole nei casi di fenomeni spastici o eclamptici dei bambini, consiglia in seguito a sua

esperienza l'uso del protylin, che a suo dire costituisce una forma utilissima per la somministrazione del fosforo.

Malgrado questa bibliografia che, trattandosi di un medicamento appena da 2 anni in commercio, è relativamente abbondante, io ho proceduto a vari ordini di ricerca specialmente prima e insieme all'uso clinico.

Ricerche chimiche molto particolari sul protylin non ho creduto fossero necessarie, nel mio caso, trattandosi di un preparato i cui componenti sono già noti. Trattasi di una speciale combinazione dell'albumina col fosforo e i mezzi a mia disposizione non potevano permettermi se non di determinare la percentuale di Az e quella di Ph ma non i loro particolari rapporti nè la natura di questa combinazione. Il fosforo in esso è contenuto sotto forma facilmente volatile, poichè con la combustione in capsula di platino esso scompare quasi completamente, tanto che per ogni gm. di protylin non ho potuto trovare nelle ceneri che 15 mmgm. di fosforo. La quantità invece del fosforo contenuta nel protylin è del 2 % circa e del 6.1 % calcolato come anidride fosforica secondo i risultati dell'analisi praticata dal dottor Aureli direttore della farmacia di S. Spirito, per la quale analisi vivamente lo ringrazio.

La combustione in capsula di platino lascia un residuo di ceneri relativamente piuttosto abbondanti. La determinazione dell'Az col metodo di Kieldhal mi ha dato risultati concordanti con quelli forniti dalla casa fabbricatrice, cioè circa 12.5-13 gm. °/₀ equivalenti a circa 80 °/₀ di albumina.

Questa particolarità del protylin di contenere una sì grande quantità di albumina ne aumenta il valore come rimedio ricostituente, poichè potendosi dare a dosi elevate permette di aumentare con poco volume la somministrazione degli albuminoidi, specie nei casi in cui l'inappetenza, anzi la ripulsione al cibo è una delle cause che contribuiscono a mantenere cattive le condizioni generali della nutrizione.

Il protylin è completamente insolubile in acqua a freddo, e a caldo si scioglie in piccolissima proporzione. In mezzo alcalino si scioglie bene anche a freddo e l'aggiunta di acido acetico produce subito precipitazione dell'albumina. La soluzione di protylin dà la reazione di Heller con l'acido nitrico.

Studiati così brevemente i principali caratteri chimici del protylin sono passato allo studio di quelli fisiologici. Innanzi tutto ho fatto ricerche in vitro per controllare il fatto affermato già da vari autori che il protylin non viene digerito dal succo gastrico. Ho eseguito ricerche di confronto adoperando succhi gastrici che digerivano ottimamente il bianco d'uovo cotto e non ho ottenuto mai digestione del protylin tanto sotto forma di polvere come di tavolette.

Dopo questa esperienza ho somministrato, sotto forma di *cachets* in ostia una certa quantità di protylin (10 gm.) a un individuo sano e con capacità digestive dello stomaco normali. Dopo $^3/_4$ d'ora ho fatto la lavanda dello stomaco estraendo solo piccola quantità di polvere di protylin che conservava i suoi caratteri fisici inalterati e nel liquido di lavanda filtrato ho fatto la ricerca del peptone, trovandone solo minime traccie.

Risulta quindi da questi due ordini di ricerca che il protylin non si scioglie

e non mette in libertà Ph nello stomaco perchè non viene digerito dal succo gastrico ma passa rapidamente nell'intestino e quindi si comprende come a differenza di altri preparati non dia disturbi dispeptici, flatulenze agliacee, ecc.

Dalle ricerche ulteriori sul ricambio si vedrà come il protylin venga bene assorbito e assimilato tanto per quel che riguarda il suo componente albuminoso come per il fosforo. È quindi da ammettere che sia dovuto al succo pancreatico il potere di digerirlo e permetterne quindi l'assorbimento dopo che esso si è disciolto sotto l'influenza della reazione alcalina dei succhi intestinali e della bile.

Trattandosi di un medicamento da somministrarsi in casi in cui spesso la digestione gastrica è disturbata, è una circostanza favorevole che esso venga digerito dall'intestino e non dallo stomaco, tanto più che non impedisce la digestione degli altri albuminoidi da parte del succo gastrico, come ho potuto rilevare sperimentalmente.

Il protylin dimostra anche una speciale resistenza alla putrefazione poichè posto in termostato, mescolato con acqua, anche dopo 4-5 giorni non mostra segni di putrefazione: carattere questo che lo avvicina alle nucleine.

È noto come i preparati fosforati, e in particolar modo, quelli contenenti fosforo non combinato, siano da molti individui male sopportati, anche in piccole dosi, producendo disturbi generali e locali a carico del tubo digerente. Lo studio della eventuale tossicità del protylin è forzatamente limitato poichè esso non è solubile in acqua e quindi non sono possibili ricerche per via sottocutanea e endovenosa, come per altri preparati fosforati è stato fatto.

Ho eseguito le mie ricerche quindi solo per la via gastrica, studiando gli effetti così delle dosi massime isolate, come di quelle meno elevate e date per molto tempo.

La somministrazione delle dosi massime si è mostrata completamente innocua. A un piccolo cane nero del peso di kg. 7.200 ho somministrato una volta 15 grammi di Ph. e un'altra 30 gm., il che in un uomo di 70 kg. corrisponderebbe a 150 gm. e 300 gm. contenenti 9. 24 e 18. 48 di anidride fosforica ovvero 4. 05 e 8. 10 di Ph.

Dosi quindi mai raggiungibili in pratica. L'animale ha sopportato questa aggiunta di Ph. e di albumina alla abituale alimentazione senza mostrare alcuna alterazione nello stato generale, nè diarrea, nè vomito, nè alterazioni urinarie.

Più importante è stata la ricerca della tossicità delle dosi medie date per lungo tempo, poichè questo è il metodo terapeutico delle cure fosforate, a un cane di kg. 5. 600 di peso ho somministrato, per lo spazio di due mesi, quotidianamente 5 gm. di protylin, in ragione quindi dell' 1 pro k. quasi del peso corporeo. Anche questo cane ha sopportato benissimo la lunga somministrazione (circa 300 gm. di protylin) senza mostrare il minimo disturbo. L'unico fatto particolare che si è potuto notare è l'aumento notevole della voracità del cane e l'acceleramento del suo ricambio, poichè, sebbene nutrito con una alimentazione contenente circa 300 calorie (= 54 calorie per kg.), l'animale dimagrò nelle prime settimane senza aver mai diarrea, anzi tendenza alla stitichezza, e si dovette

aumentare gradatamente la razione alimentare fino a 500 calorie (quasi 100 per chilogrammo) per ottenere un progressivo e rapido aumento di peso che raggiunse presto i 7 kg.

Anche due conigli a cui somministrai 20 a 40 gm. di protylin non mostrarono disturbi.

La completa assenza di capacità tossica del protylin, dico completa perchè se avessi ancora aumentato le dosi gli eventuali disturbi si sarebbero potuti attribuire anche all'eccesso di albumina introdotta, potrebbe far nascere il pensiero che essa dipendesse dal mancato assorbimento del protylin o del Ph in esso contenuto. A questo riguardo ho istituito due ordini di ricerche con dieta priva di fosfati alimentari e con dieta comune.

Nel primo ho voluto studiare l'assorbimento e l'assimilazione del protylin, sostituendolo ai comuni composti fosforati degli alimenti consueti, somministrando quindi una alimentazione priva, il più possibile, di fosfati. A due cani ho dato perciò una alimentazione composta di bianco d'uova, amido di riso e burro e, in più, ad uno di essi una quantità varia di protylin.

Cane bianco (di controllo); peso kg. 6.400. Cane nero (in esperimento); peso kg. 5.800.

Il 9 aprile si comincia la somministrazione del pasto suddetto nelle seguenti proporzioni:

Cane bianco: 80 gm. bianco d'uovo — 28 gm. amido — 11 gm. burro — 300 gm. acqua, contenente complessivamente circa 240 calorie, ossia 37 calorie *pro kilo*.

Cane nero: 70 gm. bianco d'uovo — 22 gm. amido — 9 gm. burro — 300 gm. acqua, contenente complessivamente circa 240 calorie, ossia 37 calorie *pro kilo*.

I cani erano tenuti tutti e due in gabbia in completo riposo. Le ricerche fatte sistematicamente furono sullo stato generale, appetito, peso; quantità e peso specifico delle urine, ricambio dell'azoto e del fosforo.

I primi due giorni i cani mangiarono poco e malvolentieri questo pasto, ma a cominciare dall'11 aprile mangiarono di buon appetito tutto il pasto somministrato.

Questo era relativamente scarso e infatti, dopo una settimana dall'inizio dell'esperimento si potè già notare una discreta diminuzione di peso, di 300 gm. per il nero e di 400 per il bianco (16 aprile).

Il 15 aprile fu cominciata la somministrazione del protylin al cane nero e fu continuata regolarmente dandone per 3 giorni 2 gm., per 2 giorni 3 gm., per 2 giorni 4 gm. e per altri 3 giorni 5 gm. *pro die*. Ho così nel periodo di 10 giorni somministrato 35 gm. di protylin contenenti in tutto gm. 2.135 di anidride fosforica.

Data	Cane	Urine	Urea	Azoto totale	Anidride fosforica urinaria	Anidride fosforica medicamentosa	Anidride fosforica fecale	Azoto fecale	Peso corporeo	Appetito	Stato generale	Osservazioni
				Grammi	Grammi	Grammi	Grammi	Grammi	Kg.			
12 aprile	Cane nero .	200/1021	11.7 ‰ gr. 2.34	..	0.250	..	..	..	5.800	Buono	Buono	Non ha defecato; solita dieta.
	» bianco	275/1014	9.1 ‰ gr. 2.52	..	0.165	..	..	..	6.300	Id.	Id.	Id.
13 »	» nero .	130/1021	11.7 ‰ gr. 1.521	..	0.117	..	..	..	..	Id.	Id.	Id.
	» bianco	160/1020	10.4 ‰ gr. 1.56	..	0.126	..	..	..	..	Id.	Id.	Id.
14 »	» nero .	230/1015	11.8 ‰ gr. 2 71	0.725	0.140	..	..	..	..	Id.	Id.	Id.
	» bianco	180/1015	11.6 ‰ gr. 2.09	..	0.148	..	..	..	..	Id.	Id.	Id.
15 »	» nero .	225/1021	14.8 ‰ gr 3 23	..	0.144	0.122	0.073	2.568	..	Id.	Id.	Ha defecato 20 gr. di feci.
	» bianco	175/1025	15 6 ‰ gr. 2.73	2.353	0.140	..	..	..	..	Id.	Id.	
15 »	» nero .	225/1012	6.52 ‰ gr. 1.46	0.744	0.090	0.122	..	..	5.500	Id.	Id.	
	» bianco	125/1019	10.8 ‰ gr. 1.35	0.409	0.065	..	..	..	6.000	Id.	Id.	

		Urine	Urea	Azoto totale	Anidride fosforica urinaria	Anidride fosforica medicamentosa	Anidride fosforica fecale	Azoto fecale	Peso corporeo	Appetito	Stato generale	*Osservazioni*
				Grammi	Grammi	Grammi	Grammi	Grammi	Kg.			
17 aprile	Cane nero .	275/1015	9.12 ‰ gr. 2.65	..	0.220	0.122	..	..	..	Buono	Buono	
	» bianco	155/1021	18 2 ‰ gr. 2.82	2.253	0.083	..	..	..	..	Scarso	Piuttosto abbattuto	Tracce di albuminuria.
18 »	» nero .	230/1016	13.2 ‰ gr. 2.99	0.724	0.161	0.183	..	..	..	Buono	Ottimo, vispo	
	» bianco	120/1026	19.5 ‰ gr. 2.34	2.01	0.113	..	..	..	..	Scarso	Abbattuto	Albuminuria.
19 »	» nero .	275/1016	14.5 ‰ gr. 3.98	2.301	0.293	0 183	..	..	..	Vivace	Come ieri	Tracce di albumina.
	» bianco	210/1026	15.6 ‰ gr. 3 27	1 102	0.105	..	..	..	..	Scarso	Id.	Albuminuria aumentata.
20 »	» nero .	225/1024	15 64 ‰ gr. 3.52	0.966	0.450	0.244	..	..	..	Vivace	Sempre buono	
	» bianco	160/1030	18.25 ‰ gr. 2.92	0.896	0.160	..	0.068	2.951	..	Scarso	Aumenta l'abbattimento	Ha emesso 45 gr. di feci.
21 »	» nero .	250/1018	14.34 ‰ gr. 3 58	0 787	0.375	0.244	..	..	..	Vivace	Buono; salta, è vispo, abbaia	Si aumenta la razione di 1/3.
	» bianco	190/1024	18.2 ‰ gr. 3.45	1.051	0.220	..	..	..	..	Molto scarso; non mangia tutta la razione	Non si muove, non abbaia; molto abbattuto	Pigmento biliare nelle urine.

Data	Cane	Urine	Urea	Azoto totale	Anidride fosforica urinaria	Anidride fosforica medicamentosa	Anidride fosforica fecale	Azoto fecale	Peso corporeo	Appetito	Stato generale	Osservazioni
				Grammi	Grammi	Grammi	Grammi	Grammi	Kg.			
22 aprile	Cane nero .	260/1020	15. 04 ‰ gr. 4. 09	0. 817	0. 442	0. 308	..	..	4. 900	Vivace	Come ieri	Si raddoppia la razione.
	» bianco	450/1015	13. 3 ‰ gr. 4. 63	1. 732	0. 168	..	..	..	4. 700	Non mangia più. Nutrizione con la sonda; vomito	Non si regge più in piedi; trascina il treno posteriore	Coluria aumentata; albuminuria.
23 »	» nero .	800/1020	7. 82 ‰ gr. 6. 25	1. 683	1. 083	0. 305	..	..	..	Vivacissimo	Come ieri	Razione doppia.
	» bianco	750/1017	6. 73 ‰ gr. 5. 04	2. 115	0. 525	..	..	..	..	Non mangia affatto	Sta assopito con gli occhi chiusi; non si regge	Coluria, albuminuria.
24 »	» nero .	200/1025	14. 73 ‰ gr. 2. 94	0. 985	0 381	0. 305	..	..	..	Vivacissimo	Come ieri	Razione doppia.
	» bianco	130/1028	10. 4 ‰ gr. 1. 35	1. 054	0. 207	..	..	..	..	Non mangia	Sempre peggiorato	Id.
25 »	» nero .	..	..	..	..	0. 305	..	..	5. 150	Vivacissimo	Come ieri	
	» bianco	..	.	..	..	..	..	..	..	...	...	Muore.

Paragoniamo ora l'andamento dei fenomeni osservati nei due animali.

Considerando la tabella qui annessa si vede come il cane nero, pur mantenendosi sempre vispo, allegro e con buonissimo appetito, perdette nella prima settimana 300 gm. di peso e 400 gm. perdette il cane bianco. Nella seconda settimana (somministrazione continua del protylin) il cane nero, continuando a star bene, perdette altri 600 gm. di peso e la dieta somministrata era evidentemente insufficiente, tanto che dal 22 aprile fu raddoppiata e l'animale la mangiò sempre voracemente, e in 3 giorni riacquistò 200 gm. di peso. Il cane bianco invece rapidamente peggiorò nelle condizioni generali e perdette nello stesso tempo 1.300 gm. di peso, tanto che alla fine della seconda settimana (21-22 aprile) non mangiava quasi più affatto, era abbattutissimo e non si reggeva quasi più in piedi: fu tentata la nutrizione con la sonda ma inutilmente perchè seguì vomito, e con albuminuria e coluria e il cane morì in marasmo.

L'esperimento per il cane nero fu continuato per un altro mese, somministrandogli sempre la stessa alimentazione, ma aumentandola fino a 700 calorie al giorno e con 3 gm. di protylin al giorno: riacquistò il peso perduto, raggiungendo kg. 7.300, e si mantenne sempre in buona salute e con un appetito, data anche l'alimentazione, veramente eccezionale come si è notato anche nell'altro cane nero.

Riguardo alle altre osservazioni non vi è da notare nulla di specialmente importante riguardo alle urine; queste che nei primi giorni erano più abbondanti per il cane bianco poi si invertirono, e, salvo un giorno, furono sempre notevolmente più abbondanti nel cane nero: fatto questo che dimostrerebbe già per sè l'assorbimento dei fosfati e la loro importanza negli scambi nutritivi, poichè altra differenza non vi era tra le condizioni in cui i due cani erano tenuti ed è noto come l'eliminazione più abbondante di fosfati sia nell'uomo accompagnata a poliuria.

L'albuminuria, più persistente e abbondante nel cane bianco, ma notata anche nel nero, è forse da riferirsi in parte alla relativamente abbondante quantità di albumina d'ovo, sebbene data sempre cotta e in parte alla insufficiente alimentazione (?). Non così è determinabile la causa del lieve ittero non svelato dalla autopsia.

Importante è il confronto sulla eliminazione dell'Az. totale urinario e della urea. Nel secondo periodo di 3 giorni di dieta costante, mangiata bene dai 2 cani (12-14 aprile) il cane nero eliminò gm. 6.575 di urea e il bianco gm. 6.251; in quantità media quasi uguale, malgrado la leggera differenza di peso in più per il cane bianco.

Nel 2° periodo dell'esperimento, somministrazione del protylin, il cane bianco eliminò gm. 29.922 in 10 giorni, cioè una media di 2.99 al giorno, e il cane nero invece gm. 34.153 con una media di 3.415 al giorno ossia quasi 1/2 gm. di più di urea al giorno. Questo risultato si accorda con quelli di Bazzicalupo che pure notò aumento dell'urea dando il protylin e col fatto noto che l'eliminazione dei fosfati va per lo più di pari passo con quella dell'urea. Però nel nostro caso abbiamo un'altra cosa molto importante da notare e cioè che nello stesso tempo

il cane bianco eliminò gm. 10.459 di Az. mentre il cane nero ne eliminò gm. 9.002. Questo dimostra che i fosfati contribuiscono a regolare il ricambio dell'Az. poichè mentre con essi aumenta l'eliminazione dell'urea cioè del residuo dei prodotti azotati completamente utilizzati, diminuiscono, nei casi di insufficiente alimentazione, le disassimilazioni dell'organismo e aumenta la capacità di fissare Az. Nel nostro cane nero che col protylin prendeva già una piccola quantità di albumina in più, aumentammo ancora negli ultimi 3 giorni la razione alimentare, e quindi anche l'albumina come si rivela dal relativo aumento di Az. eliminato: il cane bianco con alimentazione molto più scarsa, con urea meno abbondante perdette più Az.: Az. proveniente, come dimostra la diminuzione notevolissima di peso, dal suo stesso organismo, mentre il cane nero perdendo di peso in grado molto minore, e assorbendo più albumina eliminò meno Az. Il fosforo quindi deve anche intervenire nel ricambio dell'Az. e favorirne la fissazione nell'organismo e perchè questo avvenga, deve, come è facile comprendere, essere dato sotto forma assimilabile. Il protylin è capace di raggiungere tale scopo e quindi è da ammettere che esso sia un composto capace di sostituire e coadiuvare in modo favorevole l'azione del fosforo contenuto negli alimenti.

In relazione con queste conclusioni sono anche quelle relativamente all'assorbimento e all'assimilazione del fosforo facendo un confronto cioè tra il fosforo introdotto e quello eliminato con le urine (come si vede in tutte queste ricerche sul ricambio, non si può tener conto delle feci, poichè i due cani durante il periodo di esperimento ebbero una sola defecazione per ciascuno, forse in causa dell'alimentazione poco abbondante ed altamente assimilabile somministrata. Questa mancanza dell'elemento fecale però non è dannosa, poichè quelli rilevabili dalle urine, sono nel nostro caso sufficienti).

Il cane nero eliminò nei primi tre giorni di dieta costante gm. 0.507 di anidride fosforica con una media di gm. 0.169 pro die; il cane bianco gm. 0.439 con una media di gm. 0.146: come si vede, quantità circa uguali e che data la alimentazione erano quasi del tutto in perdita dell'organismo. Cominciata la somministrazione del fosforo col protylin al cane nero, è importantissimo notare come nei primi 4 giorni, in cui l'organismo doveva riparare le perdite di fosforo subìte in seguito alla speciale alimentazione, non si notò nelle urine aumento dell'eliminazione del fosforo (in totale gm. 0.615: media per giorno 0.154) e che questa ipotesi sia giusta è provato dal fatto che nei giorni seguenti l'eliminazione fu molto più abbondante in relazione al progressivo aumento del fosforo somministrato col protylin. In tutto il cane nero eliminò nei 10 giorni di esperimento gm. 3.515 di anidride fosforica, mentre quello bianco ne eliminò gm. 1.786. Il cane nero ne introdusse sotto forma di anidride fosforica combinata con l'albumina del protylin gm. 2.135, cui aggiungendo il fosforo contenuto nella molecola albuminosa del bianco d'uovo dato al cane nero in quantità doppia che al bianco negli ultimi 4 giorni di esperimento e quello della molecola albuminosa dei 35 gm. di protylin pure dati in più, risulta in rapporto alla media di eliminazione del cane bianco, un notevole risparmio del fosforo organico per il cane nero. Infatti anche non tenendo conto che nei primi 4 giorni a trattamento uguale, il cane bianco eli-

minò meno fosforo del nero, sommando la quantità di anidride fosforica eliminata dal bianco nei 10 giorni seguenti, à quella del protylin si ha: gm. 1.786 + 2.135 = 3.921 che il cane nero avrebbe dovuto almeno eliminare (più una piccola quantità, per il dippiù di albumina introdotta) mentre invece non avendone eliminato che gm. 3.515 ebbe un risparmio di anidride fosforica di almeno gm. 0.406 in 10 giorni, cifra non trascurabile in un piccolo animale di appena 5 kg. di peso, andata tutta a beneficio dell'organismo depauperato di fosforo.

Da questo possiamo concludere che il fosforo del protylin è al pari di quello alimentare assorbibile e assimilabile, e capace di fissarsi nei tessuti raggiungendo nel metabolismo quei risultati che si attribuiscono al fosforo alimentare. Stabilito con le ricerche sugli animali questi fatti molto importanti, per procedere oltre nelle indagini sull'azione terapeutica di un composto della natura di quello di cui qui si tratta, e necessarie per stabilire se esso si differenziasse dai composti minerali dell'acido fosforico di cui appunto si discute l'efficacia, negandone l'assorbibilità e sopratutto l'assimilazione e la capacità di essere fissati dai tessuti, ho fatto analoghe ricerche sugli uomini. Per studiare la assimilazione del fosforo del protylin negli uomini dovevo mettermi in condizioni diverse, vedere cioè il suo comportarsi non già con una alimentazione priva o quasi di fosfati, ma con una razione normale quale è quella che si somministra ad individui a cui si prescriva una cura di preparati di fosforo. Interessandomi di escludere ogni influenza speciale del tubo digerente, ho fatto queste ricerche su due ammalati ricoverati nella clinica per cause che non ne compromettevano le buone condizioni generali e la nutrizione. In un uomo di 42 anni affetto da aneurisma dell'arteria mesenterica superiore, e in un vecchio di 60 anni affetto da paraplegia spastica di antica data. Questi malati avevano abitualmente buon appetito, mangiavano abbondantemente, si alzavano dal letto e non accusavano disturbo alcuno delle funzioni vegetative.

Misi i due individui a dieta mista costante, pesata esattamente ogni giorno, sorvegliandoli perchè tutta la razione fosse consumata senza aggiunte. La dieta era mista (carne, minestra, pane, verdura, caffè-latte), evitai la somministrazione di uova e di latte in maggior quantità, per non aumentare troppo il quantitativo di fosfati; le calorie furono calcolate in base a 40 per kg. tenendo conto dei noti rapporti tra sostanze azotate, idrati di C e grassi.

Dopo 5 giorni di dieta costante raccolsi per 3 giorni le urine e le feci, senza dare protylin, e poi per altri 3 giorni con protylin a dosi crescenti (6, 8, 12 gm.).

Ecco i risultati ottenuti:

Nel primo malato:

DATA	Urine	Urea	NH_3 — gm.	Azoto totale — gm.	Anidride fosforica	Protylin — gm.
3 giugno	1700 1015 Reazione acida	14.5 ‰ gm. 24.65	0.642	20.31	gm. 2.04 Fosf. alcalini 1.80 » terrosi 0.24	..
4 id.	1900 1016	15.348 ‰ gm. 29.16	0.619	19.59	gm. 1.52 Fosf. alcalini 1.29 » terrosi 0.23	..
5 id.	1700 1016 Acida	15.34 ‰ gm. 26.07	0.751	17.66	gm. 2.11 Fosf. alcalini 2.11 » terrosi 0.34	..
6 id.	1700 1016	15.9 ‰ gm. 27.03	0.638	20.95	gm. 1.82 Fosf. alcalini 1.50 » terrosi 0.24	6 in 3 volte
7 id.	1800 1016	14.69 ‰ gm. 26.44	0.581	18.59	gm. 1.95 Fosf. alcalini 1.70 » terrosi 0.25	8 in 4 volte
8 id.	2000 1014	14.6 ‰ gm. 29.26	0.724	21.22	gm. 2.45 Fosf. alcalini 2.10 » terrosi 0.35	12 in 6 volte

Analisi delle feci:

DATA	Quantità seccate — gm.	Anidride fosforica totale — gm.	DATA	Quantità seccate — gm.	Anidride fosforica totale — gm.
3 giugno.	4.6	0.48	6 giugno	5.3	0.45
4 id.	10.1	0 39	7 id.	5.4	0.34
5 id.	4.7	0.31	8 id.	6.2	0.41

Nel secondo malato le ricerche dettero i seguenti risultati:

DATA	Urine	Urea — gm.	NH_3 — gm.	Azoto totale — gm.	Anidride fosforica	Protylin — gm.
8 giugno.	1850/1015	28.55	0.714	20.37	gm. 1.92 Fosf. alcalini 1.70 » terrosi 0.22	..
9 id.	1700/1017	29.35	0.683	19.26	gm. 2.15 Fosf. alcalini 1.85 » terrosi 0.30	..
10 id.	1600/1017	29.04	0.695	20.85	gm. 2.08 Fosf. alcalini 1.74 » terrosi 0.34	..
11 id.	1730/1017	31.07	0.735	21.07	gm. 2.38 Fosf. alcalini 1.96 » terrosi 0.42	8
12 id.	1750/1018	30.56	0.664	20.43	gm. 2.65 Fosf. alcalini 2.18 » terrosi 0.47	12
13 id.	1900/1017	30.72	0.721	22.62	gm. 3.45 Fosf. alcalini 2.92 » terrosi 0.52	20

Feci:

	8 giugno — gm.	9 giugno — gm.	10 giugno — gm.	11 giugno — gm.	12 giugno — gm.	13 giugno — gm.
Anidride fosforica totale	0.53	0.48	0.56	0.63	0.52	0.58
Quantità secche	5.38	6.25	6.54	9.28	8.35	7.18

Da queste ricerche si vede come in un breve periodo il protylin non modifichi il ricambio dell'Az. in modo rilevabile, non influenzandolo in alcun senso.

Però risulta da queste analisi che il fosforo in esso contenuto ha perduto anche per l'uomo qualunque potere tossico, poichè siamo giunti fino alla dose di 1.20 di anidride fosforica senza rilevare alcun disturbo a carico del soggetto in esperimento. Inoltre risulta chiaramente che detto fosforo viene tutto assorbito poichè nelle feci non si rilevano oscillazioni nel contenuto di anidride fosforica maggiori di quelle che possono rilevarsi anche a dieta costante; invece un aumento nei fosfati urinari si è osservato, più spiccato nel 2° caso che non nel 1°. Questa differenza si spiega osservando che nel secondo trattandosi di un vecchio la capacità dei tessuti di fissare il fosforo doveva essere minore, e quindi i fosfati assorbiti venivano subito quasi in totalità eliminati: nel 1° caso invece l'individuo ha trattenuto nel suo organismo una piccola parte del fosforo in più somministrato.

Queste ricerche si accordano con quelle sugli animali dimostrando la assenza di tossicità e la facile assorbibilità ed assimilazione del fosforo in combinazione con l'albumina e completamente ossidato, facendo quindi prevedere in esso capacità terapeutiche favorevoli.

Le ricerche cliniche eseguite hanno avuto per scopo di studiare, oltre la azione del protylin, quella anche di alcuni dei suoi derivati: ferriprotylin e bromoprotylin, in cui al fosforo sono associati il Fe e il Br e di un terzo in cui è associato l'As e che ha ricevuto il nome di arsilin.

Riguardo alla natura dei casi da me principalmente studiati, essi possono dividersi in 3 categorie principali: 1° Individui con stato generale nervoso e della nutrizione depresso, senza fenomeni di eccitazione, con o senza contemporanee alterazioni funzionali del sistema digerente: in questi ho somministrato il protylin sempre per varie settimane di seguito. Meritano particolare osservazione quei casi in cui ai fenomeni neurastenici si associavano gravi alterazioni dello stomaco principalmente l'ipo o anacloridria, e dell'intestino (diarrea periodica, dolori addominali). In casi di questo genere la cura fosforata *per os* non è sempre possibile e quella ipodermica talora è ostacolata da difficoltà di ordine pratico.

Data la perfetta tollerabilità del protylin, anche ad alte dosi, si ha la possibilità di somministrare insieme al rimedio attivo una notevole dose di albumina facilmente assimilabile e che certamente contribuisce al miglioramento generale.

In una seconda categoria, anche questa con o senza disturbi digestivi, possono mettersi quelli in cui i fatti di esaurimento nervoso si manifestano con prevalenti fatti di eccitazione e i casi in cui si ha la comune indicazione dei preparati di Br: a questi ho somministrato il bromoprotylin, e riguardo ad esso posso fare analoghe osservazioni.

Ad una terza categoria appartengono i casi in cui esisteva l'indicazione del Ferro o dell'As, e a questi ho somministrato il ferriprotylin e l'arsilin.

Io ho iniziato la cura con i preparati suddetti in 29 casi, ma non in tutti, per varie ragioni, ho potuto continuare la cura per tutto il tempo necessario o

fare le osservazioni indispensabili per poter dare relazione del caso. Mi limiterò quindi a riferire 22 casi osservati il più completamente possibile e in cui i risultati ottenuti sono stati più o meno favorevoli. (*Continua*).

IV.

LABORATORIO DI MICROGRAFIA E BATTERIOLOGIA DELLA SANITÀ PUBBLICA
diretto dal prof. B. GOSIO

Sulla produzione della tossina difterica

per il dott. ROMANO MAGGIORA, assistente.

La produzione di tossina difterica dotata di alto potere tossico, fin dai primi tempi in cui il Behring riuscì a preparare il siero antidifterico, fu oggetto di ricerche e di non poche discussioni. La grande importanza che presenta, nella preparazione dei sieri, il disporre di tossine molto attive è ormai nota. Infatti se nell'immunizzare gli animali è prudente cominciare con tossine deboli, in seguito si rende necessario impiegare materiale assai attivo, avendo già da parecchio tempo il Behring (1) ed il Martin (2) dimostrato, che all'iniezione di tossine molto attive, corrispondono sieri di elevato potere immunizzante.

In secondo luogo, basterà ricordare, come usando tossine molto forti, si possa sensibilmente diminuire la quantità di filtrati da inoculare. Non è qui il caso di rilevare gli inconvenienti che si riscontrano nell'iniettare sotto cute al cavallo grandi quantità di tossine, nè i diversi espedienti escogitati dai produttori di siero nella immunizzazione di questi animali.

La produzione di tossine ad alto potere tossico ha poi uno speciale interesse per il dosaggio del siero antidifterico e rappresenta una condizione indispensabile per adoperare il nuovo metodo di dosaggio proposto dall'Ehrlich.

In un precedente lavoro (3) potei dimostrare, come con questo nuovo metodo dell'Ehrlich, non si viene a prendere il decuplo della dose minima mortale, ma un multiplo che oscilla fra 50 ed 80 volte la D. M. M.

---

(1) E. BEHRING. *Die Werthbestimmung des Tetanus-Antitoxins*. Deutsche med. Wochenschr. 1900, n. 1, fig. 29.

(2) L. MARTIN. *Production de la toxine diphtérique*. Ann. de l'Inst. Pasteur, T. XII, 1898, fig 26.

(3) R. MAGGIORA. *Il valore immunizzante del siero antidifterico in rapporto ai suoi più comuni metodi di dosaggio*. Estratto dal Policlinico, vol. X - M, 1902.

Di qui la necessità di disporre di tossine la cui dose minima mortale sia rappresentata almeno dai millesimi di cmc.

Teoricamente nulla si oppone, perchè si adoperino tossine in cui L + sia per es. rappresentato da cmc. 1-1,5-2 ed anche più, ma praticamente, non è conveniente usare tali tossine. Invece i filtrati che meglio si adattano per il dosaggio dei sieri col nuovo metodo, sono quelli in cui L + è rappresentato da cmc. 0,30-0,50.

Nell'istituto tedesco di controllo di Francoforte, l'Ehrlich (1) adopera appunto tossine in cui L + è rappresentato da queste ultime cifre.

In pratica non è facile ottenere filtrati così forti e perciò l'attenzione dei ricercatori fu rivolta sui diversi elementi che contribuiscono alla loro produzione e specialmente sullo stipite di b. difterico adoperato, e sui terreni di sviluppo.

Già il Roux, Martin e Chaillou (2) avevano notato che i diversi stipiti di bacilli difterici, anche quando hanno una uguale virulenza per le cavie, non producono la stessa quantità di tossina se coltivati su terreni artificiali. E se da una parte si cercò di adoperare germi mantenuti virulentissimi mediante il passaggio attraverso le cavie, si scelsero d'altra parte stipiti più tossigeni.

Ma lo studio maggiore fu portato sulle relazioni esistenti tra il terreno di sviluppo e la produzione di veleno.

Nel 1888 Roux e Yersin (3) avevano osservato che il bacillo difterico sviluppandosi nel brodo alcalino produce delle sostanze che mutano la reazione del liquido da alcalina in acida, e che dopo un periodo di tempo più o meno lungo il mezzo nutritivo ritorna alcalino per conservarsi sempre tale. Questa proprietà del b. difterico fu da quegli autori messa in rapporto con la produzione della tossina, nel senso che si doveva ritenere favorevole alla produzione di buona tossina la mutazione intensa e costante della reazione del brodo. In altri termini, mentre il brodo che diventa facilmente acido e si mantiene tale per un lungo periodo di tempo, dà una tossina debole; il brodo che acidifica leggermente per ridiventare presto alcalino dà invece una tossina assai più attiva.

Per rendere minore la durata del periodo di acidità delle colture, Roux e Yersin mettevano le boccie di Fernbach, infettate di b. difterico, nel termostato per 24 h., dopo che le colture si erano bene sviluppate, ponevano in comunicazione con una pompa aspirante i tubi dei matracci. In tal modo le colture venivano ad essere abbondantemente aerate, e poichè nelle colture sottoposte a questo trattamento il periodo di acidità è assai breve, essi ottenevano facilmente un abbondante sviluppo di bacilli ed una più rapida formazione di tossine, le quali provate sulla cavia si mostravano attive al decimo ed anche al trentesimo di cmc.

---

(1) Ehrlich. *Die Werthbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen.* Klinischen Jahrbuch. Bd. VI, 1897.

(2) Roux, Martin et Chaillou. *Sérum-thérapie de la diphthérie.* Ann. de l'Inst. Pasteur, T. VIII, 1894, pag. 640.

(3) E. Roux ed A. Yersin. *Contribution à l'étude de la diphthérie.* Ann. de l' Inst. Pasteur, T. II, 1888, pag. 630.

Nel 1896 Park e Williams (1) affermarono che nella preparazione della tossina difterica si poteva evitare il procedimento suggerito da Roux e Yersin, adoperando terreni nutritivi che rimanessero continuamente alcalini. A tale scopo si servirono di un brodo precedentemente neutralizzato, al quale erano stati aggiunti 7 cmc. di soda normale per litro. Seguendo tale pratica riuscirono ad ottenere tossine molto più forti di quelle avute dagli autori precedenti e che si mostrarono attive al 1/100 ed al 2/100. In seguito Spronck (2) volle ricercare le cause per le quali il b. difterico trasforma in acida la reazione alcalina del brodo e ritenne quale causa principale della produzione di acidi il glucosio, e gli idrati di carbonio contenuti nella carne. Egli quindi adoperò nella preparazione del brodo, carni che contenevano questi componenti in minima quantità, quali quelle di bue e di vitello non fresche e frollate.

Identici risultati ottenne con gli estratti di carne Liebig al 0.5 %, del Kemmerich al 0.5 % e del Cibils al 2 %, con l'aggiunta del 2 % di peptone Witte ed alcalinizzando il brodo col carbonato sodico.

In tutti questi terreni nutritivi preparati con gli estratti, Spronck riscontrò un abbondante sviluppo di B. difterico, senza che si manifestasse traccia di acidità, ma data l'incostante composizione di tali estratti non li ritenne consigliabili nella pratica.

Poco dopo la pubblicazione dei risultati ottenuti da Spronck, Nicolle (3) trovò che anche le carni di bue appena macellate rispondono ottimamente per la preparazione del brodo e per la produzione della tossina difterica. Il Martin spiega questo fatto, ammettendo che la carne fresca contiene il glicogene non ancora trasformato in glucosio. Il Madsen (4) tuttavia, il quale sperimentò l'uno e l'altro mezzo nutritivo, cioè le carni frollate secondo Spronck e le carni fresche secondo Nicolle, riferisce di aver ottenuto con esse risultati molto irregolari ed incostanti.

Nel 1898 il Martin (5) ritornando sull'argomento, propose due nuove specie di terreni culturali, servendosi del peptone che si ricava dalla macerazione dello stomaco di porco. Tali substrati sono: il brodo di stomaco di porco ed il brodo peptonizzato che porta anche oggi il nome del Martin.

1° *Brodo di stomaco di porco.* — Si prendono 5-6 stomaci, si lavano bene e si triturano, quindi se ne prendono 200 gr. a cui si aggiungono 10 gr. di acido cloridrico e 1000 cmc. di acqua distillata a 50°. Il miscuglio così ottenuto si mantiene per 24 ore a 50°, quindi si porta a 100° per distruggere l'eccesso di

(1) PARK e WILLIAMS. The Journal of Experimental Medicine. New-York, 1896, vol. 1, pag. 1.

(2) H. SPRONCK. *Sur les conditions dont dépend la production du poison dans les cultures diphthériques.* Ann. de l'Inst. Pasteur, T. IX, 1895, pag. 758.

(3) NICOLLE, *Préparation de la toxine diphthérique.* Ann. de l'Inst. Pasteur. Ann. 1896, t. X, pag. 333.

(4) T. MADSEN. *Zur Biologie des Diphtheriebacillus.* Zeitschrift für Hygiene u. Infectionskrankheiten, Bd. 26, 1897, pag. 157.

(5) L. MARTIN, loc. cit.

pepsina, si filtra attraverso un sottile strato di cotone idrofilo, si riscalda nuovamente ad 80° e si alcalinizza a questa temperatura ed infine si filtra su carta Chardin.

2° *Brodo peptonizzato di Martin.* — Si triturano 250 gr. di carne magra di bue e si lascia macerare in 500 gr. di acqua per 20 ore alla temperatura di 35°. Si spreme sotto un torchio questo infuso e vi si aggiungono gr. 2 ½ di cloruro sodico. Si mescola il liquido ottenuto con eguale quantità del brodo di stomaco di porco, si porta il tutto a 70°, si neutralizza esattamente e poi vi si aggiungono 7 cmc. di soluzione normale di soda ogni 1000 cmc., si filtra su carta Chardin e si sterilizza passandolo attraverso la candela Chamberland.

Secondo i risultati ottenuti dal Martin il B. di Löffler coltivato nei terreni da lui proposti, produce tossine molto forti e capaci di uccidere le cavie se adoperate al $^1/_{100}$ ed al $^1/_{500}$.

Il Marenghi ed il Garino (1), che sperimentarono questi brodi colturali Martin, non ottennero risultati così buoni come quelli avuti dall'autore. Le tossine così preparate erano attive appena al decimo. Anzi in seguito alla cattiva prova fatta dal brodo Martin e dal comune brodo di Löffler, il Marenghi ed il Garino proposero come terreno nutritivo il brodo ricavato dalla carne di cavallo che sino allora era sempre stata lasciata da parte, perchè secondo le esperienze dello Smirnow (2), del Martin (3), e di molti altri, era stata ritenuta non confacente alla produzione di buona tossina, essendo essa più ricca in contenuto di glicogeno che non le carni di vitella e di bue.

Il Marenghi ed il Garino per stabilire un confronto fra le varie specie di terreni nutritivi e dare quindi la preferenza al migliore, prepararono il brodo seguendo esattamente il processo del Martin, poi provarono a peptonizzare il brodo comune di carne di vitello e di cavallo col peptone Martin, ed in fine si servirono pure del comune brodo di vitello.

In base ai risultati delle loro ricerche conclusero:

1° Che il brodo comune male si presta alla produzione di tossina ed allo sviluppo del bacillo di Löffler.

2° Negli altri due brodi (Marenghi-Garino e Martin) il bacillo difterico si sviluppa assai bene, ma mentre la tossina Martin è attiva appena al decimo, l'altra è sicuramente attiva al centesimo.

Nello stesso anno lo Spronck (4), tentando di perfezionare il suo processo per la preparazione del brodo con le carni non fresche, osservò che il lievito comune del commercio favorisce la produzione della tossina se mescolato in op-

---

(1) E. Garino e G. Marenghi. *Sulla preparaziane del brodo per la produzione della tossina difterica.* Bollettino della Società medico-chirurgica di Pavia, anno 1898, pag. 200.

(2) G. Smirnow. *Ueber die Behandlung der Diphtherie mit künstlich dargestellten Antitoxinen.* Berliner klin. Wochenschr., 1895, n. 31, pag. 675.

(3) L. Martin, loc. cit.

(4) H. Spronck. *Préparation de la toxine diphthérique. Suppression de l'emploi de la viande.* Ann. de l'Inst. Pasteur, T. XII, 1898, pag. 701.

portuna quantità ai terreni nutritivi anche se in questi manca l'infuso di carne. A tale scopo egli propose come substrato nutritivo l'acqua di lievito peptonizzata, che si prepara nel seguente modo:

Si mescolano 200 gm. di lievito di birra del commercio in un litro d'acqua, si porta il miscuglio all'ebullizione agitando frequentemente, quindi si versa in un recipiente cilindrico e vi si lascia in riposo per 24 ore. Trascorso questo tempo, si decanta il liquido, e vi si aggiungono 5 gm. di cloruro sodico e 10 gm. di peptone Witte; si neutralizza esattamente, si aggiungono 7 cmc. di soluzione normale di soda ogni litro e si porta il tutto all'ebullizione, infine si filtra alla carta, si distribuisce e si sterilizza a 120°. Il massimo di tossicità dei filtrati di colture di B. difterico coltivato nell'acqua di lievito peptonizzata, si ottiene già dopo il sesto giorno, e la virulenza è tale che uccide le cavie alla dose di $^1/_{200}$ nel breve spazio di 48 ore.

In seguito a questi ottimi risultati lo Spronck consiglia di sopprimere completamente l'uso della carne fresca o fermentata e di adoperare l'acqua di lievito peptonizzata, ottenendosi con questa, uno sviluppo molto rigoglioso del B. di Löffler, ed una abbondante produzione di tossina dotata d'una forte tossicità.

Ultimamente lo Zinno (1) basandosi sul fatto che i succhi dei vari organi hanno proprietà molto più costanti che non quello muscolare, ed avendo osservato che tutti i microrganismi e specialmente le loro tossine esercitano un'azione molto più intensa se vengono inoculati direttamente nel cervello, propose come terreno culturale preferibile per il B. di Löffler il succo di sostanza cerebrale con pepsina.

Si riducono in fine poltiglia gm. 500 di cervello di vitello o di agnello e si emulsionano in un litro d'acqua distillata: quindi vi si aggiungono gm. 10 di pepsina artificiale di Grübler e gm. 10 di acido cloridrico. Dopo aver tenuto il miscuglio a 40° per 18 ore, si fa cuocere per 1-2 ore, si neutralizza, si filtra e si sterilizza.

Lo Zinno afferma di aver ottenuto ottimi risultati con questo suo metodo colturale.

Non è dubbio che la produzione delle tossine difteriche si è venuta man mano perfezionando con i nuovi metodi colturali proposti dai diversi autori, però non tutti questi substrati nutritivi rispondono ugualmente bene e non sempre dànno risultati costanti.

Del resto lo stesso fatto che dai primi tentativi del Löffler ai nostri giorni, si sentì spesso il bisogno di ricercare nuovi metodi colturali per ottenere tossine molto attive, dimostra che non siamo ancora in possesso di un mezzo sicuro.

Nel preparare le tossine difteriche per il nostro Istituto, una grande difficoltà fu incontrata appunto per ottenere tossine adatte al nuovo metodo di Ehrlich pel dosaggio del siero antidifterico.

---

(1) A. Zinno. *Beitrag zum Studium der Entstehung der Toxine mit besonderer Berücksichtigung neuer Kulturboden mit starker Erzeugung von Toxinen.* Centralb. f. Bakt. Bd. XXXI, 1902, p. 42.

Prima di ogni altra cosa si cercò di avere uno stipite di B. di Löffler, tossigeno in alto grado e furono perciò provati i seguenti germi:

bacillo Kruse (cortesemente inviatoci dal prof. Kruse di Bonn);
bacillo Belfanti (favoritoci dal prof. Belfanti di Milano);
bacillo L. (esistente in Laboratorio);
bacillo A. (varietà americana, Krâl);
bacillo B. (Krâl);
bacillo C. D. E. (da me isolati in alcuni casi di difterite).

Questi diversi stipiti furono passati molte volte attraverso le cavie, fino a quando la loro virulenza si elevò al grado di virus fisso.

Con ognuno di questi germi, sui medesimi terreni di cultura e nelle stesse condizioni di sviluppo, furono preparate le tossine.

Avendo poi inquinato con lo stesso stipite diverse boccie di Erlenmeyer, notai come, pur lasciando questi brodi a sviluppare per lo stesso tempo nel termostato a 37°, non si ebbero risultati uguali.

Ad ogni modo con nessuno di questi germi potei ottenere tossine forti ed adatte al dosaggio.

Pur ammettendo che fra i diversi stipiti di bacillo della difterite ve ne siano di quelli che producono una maggior quantità di veleno, dai tentativi fatti in questo Istituto, si deve ritenere che le differenze non sono nè costanti, nè tali da poter avere delle tossine forti sostituendo uno stipite ad un altro.

Si ricorse allora ai diversi terreni di sviluppo, facendo crescere lo stesso B. di Löffler, sui diversi mezzi nutritivi consigliati come i più adatti, per la produzione del veleno difterico.

In queste esperienze si adoperarono sempre le medesime quantità di liquido che furono lasciate tutte indistintamente alla t. di 37° e per lo stesso tempo.

In diverse serie di esperienze furono inquinati col medesimo stipite di B. difterico i seguenti terreni di coltura:

1° brodo comune di carne fresca di vitella;
2° brodo comune di carne fresca di cavallo;
3° brodo comune di carne di bue frollata;
4° brodo peptonizzato alla Martin;
5° acqua peptonizzata con lievito di birra (Spronck);
6° succo di cervello semplice (Zinno);
7° succo di cervello digerito (Zinno).

Dopo 15 giorni di permanenza in termostato a 37°, furono uccisi i bacilli con toluolo e filtrate le colture alla carta Chardin, indi furono provate le tossine ricavate e di ognuna fu stabilita con approssimazione la dose minima mortale. È inutile aggiungere che tutte queste ricerche furono ripetute più volte, seguendo sempre le stesse norme.

A questa prima serie di esperienze se ne fece seguire un seconda, in cui si studiò se fosse possibile aumentare la proporzione di veleno mediante l'uso di terreni alcalini. Furono perciò infettati contemporaneamente e con la medesima quantità di coltura in brodo dello stesso stipite i seguenti terreni nutritivi:

1° Brodo comune di carne frollata di bue:

a) neutralizzato alla carta di tornasole;

b) neutralizzato fino alla reazione della fenolftaleina;

c) neutralizzato alla fenolftaleina più 1 cmc. di soluzione normale di soda;

d) neutralizzato alla fenolftaleina più 3 cmc. di soluzione normale di soda;

e) neutralizzato alla fenolftaleina più 5 cmc. di soluzione normale di soda;

f) neutralizzato alla fenolftaleina più 5 cmc. di soluzione normale di soda;

2° brodo Martin;

3° succo di cervello (Zinno).

Non riferirò qui nei particolari i risultati ottenuti con queste esperienze numerose e pazienti, mi accontenterò di ricordare le conclusioni che si possono trarre da esse:

1° Usando i terreni di cultura sino ad ora proposti per il B. difterico non si ottengono risultati costanti, poichè dallo stesso terreno di sviluppo, infettato con la medesima coltura e lasciato sviluppare nelle stesse condizioni, si possono ottenere tossine più o meno attive;

2° Con nessuno di questi terreni diversamente alcalinizzati, si riesce a preparare tossine così forti, da corrispondere alle esigenze del metodo di dosaggio del siero antidifterico.

Da tutte queste esperienze, ripetute su largo materiale ho dovuto trarre il convincimento che bisogna rinunziare alla possibilità di preparare direttamente delle tossine difteriche di forte potere tossico e che per ottenere buoni risultati è necessario ricorrere a mezzi indiretti.

Dopo non pochi tentativi ho potuto accertare che l'espediente migliore è quello di servirsi della concentrazione di tossine ottenute nel brodo comune.

Dapprima ho tentato di concentrare le tossine servendomi del *vacuometro* di Mührle, in cui l'azione del calore è combinata a quella del vuoto.

Ma la difficoltà di mantenere durante tutta l'operazione una temperatura costante e tale da non danneggiare le tossine, e la necessità che detto apparecchio ha di una continua assistenza, mi portarono a dare la preferenza alla concentrazione lenta a bassa temperatura.

Credo pertanto cosa utile esporre qui brevemente il metodo da me seguìto.

Il bacillo difterico assai virulento che deve servire per la produzione della tossina, viene coltivato costantemente sul siero di Löffler e di tanto in tanto passato, per un periodo di 15 giorni, attraverso la cavia.

Per la preparazione della tossina si infetta un discreto numero di matracci di Fernbach, contenenti circa 200 cmc. di brodo comune; si mettono quindi in termostato per una quindicina di giorni alla temperatura di 37°, quindi si raccolgono le colture in palloni di circa due litri e per ognuno di essi si aggiungono 100 cmc. di toluolo. Tratto tratto si agitano, in modo che il toluolo possa emulsionarsi bene; dopo 3 giorni si filtrano le colture attraverso carta Chardin, avendo cura di eseguire questa operazione in modo asettico.

Il filtrato così ottenuto è pronto per essere messo a concentrare e per far ciò, mi servo di un comune essiccatore col cloruro di calcio di grandezza tale da

potervi mettere contemporaneamente varie capsule contenenti 300 a 400 cmc. di tossina.

Per evitare possibili inquinamenti conviene passare ripetutamente con un batuffolo di cotone imbevuto di toluolo, la superficie dell'essiccatore e di lasciare un sottilissimo velo di toluolo sul liquido da concentrare.

Prima di incominciare la concentrazione è bene determinare la D. M. M. della tossina che si sottopone al trattamento, ed a seconda di essa ci si potrà regolare ogni volta, tenendo presente che l'aumento di tossicità è proporzionale al grado di concentrazione.

Seguendo questo procedimento ho potuto preparare diverse tossine dotate di differente virulenza, nelle quali L + varia da cmc. 0.18 a 0.80. In tal modo anche partendo da filtrati deboli, si possono ottenere tossine fortissime ed in tempo relativamente breve, poichè dal giorno in cui si infettano le Fernbach, a quello in cui si possono adoperare le tossine per i dosaggi potranno decorrere circa tre o quattro mesi; cioè il tempo utile perchè queste possano acquistare la loro stabilità; essendo ormai noto che se le tossine giovani possono servire per l'immunizzazione degli animali, non sono utili per il dosaggio dei sieri.

L'Ehrlich infatti dimostrò che le tossine fresche perdono nei primi mesi in tossicità, sino alla completa trasformazione dei tossoidi in tossoni.

Ottenute a mezzo della concentrazione tossine di elevato potere tossico, restava ancora ad assodare se si mantenevano costanti come quelle invecchiate e non sottoposte a siffatto trattamento.

A tale scopo mi servii delle tossine *M. R. D. F.* 4 ed *E.* preparate in questo laboratorio e tenute in osservazione per parecchi mesi dopo la concentrazione.

Nella tabella 1 espongo i risultati ottenuti:

TABELLA N. 1.

Tossine concentrate.

QUALITÀ della tossina	Data del dosaggio	D. M. M.	L +
Tossina *M.*	25 luglio 1904	cmc. 0. 04	..
Id.	8 agosto »	» 0. 005	cmc. 0. 20
Id.	15 ottobre »	..	» 0. 22
Id.	14 dicembre »	..	» 0. 22
Id.	5 aprile 1905	..	» 0. 23
Tossina *R.*	1 marzo 1904	cmc. 0 08	..
Id.	1 aprile »	» 0 04	..
Id.	20 giugno »	» 0. 004	cmc. 0. 18
Id.	15 ottobre »	..	» 0. 20
Id.	14 dicembre »	..	» 0. 20
Id	10 maggio 1905	..	» 0. 22
Tossina *D.*	25 giugno 1904	cmc. 0. 05	..
Id.	12 agosto »	» 0. 03	..
Id.	15 ottobre »	» 0. 015	cmc. 0. 80
Id.	7 dicembre »	..	» 0. 80
Id.	10 maggio 1905	..	» 0. 82
Tossina *F.* 4	29 luglio 1904	cmc. 0. 04	..
Id.	15 ottobre »	» 0. 015	..
Id.	8 dicembre »	..	cmc. 0. 53
Id.	10 aprile »	..	» 0. 55
Tossina *E.*	12 dicembre »	cmc. 0. 03	..
Id.	5 febbraio 1905	..	cmc. 0. 50
Id.	10 febbraio »	..	» 0. 50

Come si rileva dalla tabella n. 1, le cinque differenti tossine prese in esame, si sono mantenute costanti o pressochè costanti per più mesi, non presentarono cioè, che piccole differenze di circa 1/100 o 2/100, differenze che potrebbero essere in rapporto coi singoli dosaggi, ed ancora dovute al fatto già riscontrato nelle stesse tossine non concentrate, le quali, come è noto, quasi sempre presentano col progresso del tempo piccole diminuzioni nel grado di tossicità.

Non sempre però la concentrazione può essere arrestata al punto voluto per ottenere una tossina in cui $L +$ sia rappresentato da 0. 30 — 0. 50 e si ottengono in tal caso tossine in cui $L +$ è rappresentato da cifre così basse che non è conveniente usarle per il dosaggio dei sieri. In questi casi occorre diluire le tossine, che però si possono conservare molto concentrate sino al momento di adoperarle.

Mi parve non privo di interesse pratico stabilire con una serie di ricerche, quale menstruo fosse più adatto, non potendosi *a priori* escludere un'azione nociva che il liquido potesse eventualmente avere sulla tossina.

A tale scopo ridussi una discreta quantità di filtrato *F.* 5, ad una massa densa che conservai per qualche tempo sotto toluolo ed a bassa temperatura.

Quindi aggiunsi 2 cmc. di questa tossina a quattro differenti liquidi e cioè: acqua distillata, soluzione fisiologica di cloruro sodico, brodo comune e tossina *F.* 3.

Appena fatte le diluizioni determinai con ogni approssimazione l'$L +$ e poscia le misi in ghiacciaia, conservandole sotto toluolo ed esaminandole nella loro tossicità parecchie volte per un periodo di circa 6 mesi.

TABELLA N. 2.

Tossine concentrate e diluite in liquidi diversi.

Tossina (*F* 5) cmc. 2 + cmc. 20 di acqua distillata sterile.

Data del dosaggio	14 dicembre 1904	L + =	cmc. 0. 65
Id.	8 aprile 1905	L + =	» 0. 66
Id.	8 giugno »	L + =	» 0. 66

Tossina (*F* 5) cmc. 2 + cmc. 20 di soluzione fisiologica sterile.

Data del dosaggio	14 dicembre 1904	L + =	cmc. 0. 65
Id.	8 aprile 1905	L + =	» 0. 66
Id.	8 giugno »	L + =	» 0. 66

Tossina (*F* 5) cmc. 2 + cmc. 20 di brodo comune sterile.

Data del dosaggio	14 dicembre 1904	L + =	cmc. 0. 65
Id.	8 aprile 1905	L + =	» 0. 66
Id.	8 giugno »	L + =	» 0 67

Tossina (*F* 5) cmc. 2 + cmc. 20 di tossina *F* 3.

Data del dosaggio	14 dicembre	1904	L+ = cmc. 0. 53
Id.	8 aprile	1905	L+ = » 0. 55
Id.	8 giugno	»	L+ = » 0. 56

Dai dati esposti nella tabella n. 2 appare chiaramente come in nessuno dei menstrui usati, la tossina abbia perduto del suo potere tossico più di quello che abitualmente perdono i filtrati non concentrati.

CONCLUSIONI.

1° Si possono ottenere tossine molto attive con la concentrazione di filtrati di colture difteriche preparate sui comuni mezzi nutritivi liquidi.

2° Non escludendo che si possano anche ottenere buone tossine se concentrate con l'azione combinata del calore (37°-40°) e del vuoto, conviene dare la preferenza alla concentrazione a bassa temperatura (12°) perchè più sicura e costante.

3° Queste tossine concentrate conservano per più mesi inalterato il loro grado di tossicità e perciò rispondono assai bene pel dosaggio dei sieri.

4° Le tossine molto concentrate, anche se vengono diluite in acqua, soluzione fisiologica di cloruro sodico, brodo comune e tossina debole, si mantengono costanti o pressochè costanti nella loro tossicità.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(47)

Anno XIII. Roma, aprile 1906 Vol. XIII-M. (fasc. 4).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

R. Istituto di studi superiori pratici e di perfezionamento in Firenze

Contributo allo studio di alcune alterazioni anatomiche e funzionali dello stomaco di origine nervosa

RICERCHE SPERIMENTALI E CLINICHE

del prof. FERRUCCIO SCHUPFER

Professore straordinario di patologia speciale medica dimostrativa.

Mentre esistono nella letteratura medica moltissimi studi sui disturbi gastrici dipendenti da malattie inorganiche del sistema nervoso, si trovano invece pochissime ricerche riguardanti le alterazioni anatomiche e funzionali dello stomaco dipendenti da lesioni organiche del sistema nervoso centrale e periferico. Scopo del nostro studio è appunto quello di portare un contributo clinico e sperimentale a questo importante argomento, che divideremo in due parti: sperimentale l'una, clinica l'altra.

Le ricerche sperimentali finora esistenti riguardano per lo più la patogenesi dell'ulcera gastrica, che i vari autori si sono sforzati di riprodurre negli animali per mezzo di lesioni del vago, o dei plessi nervosi addominali.

Ci esimiamo dal riferire qui la letteratura in proposito, essendo essa estesamente riassunta nelle recenti monografie del Dalla Vedova e del Donati, alle quali però bisogna aggiungere le belle esperienze del Gaglio, sulla gastrosuccorrea provocata nei cani passando un laccio attorno alla regione del cardias, le quali, secondo noi, meritano una speciale menzione, sia per l'esattezza scienti-

fica con cui furono condotte, sia per la importanza che possono avere anche per la patologia umana.

Qui diremo solo che, mentre alcuni sostengono che con lesioni dei talami ottici, del vago, dello splancnico o del plesso celiaco, sia possibile produrre alterazioni della mucosa gastrica, alcune delle quali hanno i caratteri dell'ulcera gastrica, altri invece colle stesse lesioni ebbero risultato sperimentale del tutto negativo. La funzionalità gastrica in tali animali non fu oggetto di uno studio molto accurato e sistematico, però dalle ricerche del Dalla Vedova e del Donati risulterebbe che, in seguito a lesioni del vago, o del grande splancnico, o del plesso celiaco, si ha iperacidità.

Lo studio sperimentale da noi intrapreso è del tutto nuovo, e riguarda le alterazioni anatomiche e funzionali che nello stomaco si possono produrre in seguito alla lesione delle radici spinali. Abbiamo preferito tali lesioni a quelle che, direttamente e con maggior facilità, avremmo potuto produrre sezionando o distruggendo parti del midollo spinale, per evitare l'influenza che le paralisi e le gravi alterazioni trofiche, consecutive a tali traumi, avrebbero potuto esercitare sullo stato generale dell'animale, e quindi anche sul chimismo e sullo stato trofico della mucosa gastrica.

Come animali da esperimento scegliemmo i cani, come quelli nei quali avremmo potuto con una certa facilità operare il sondaggio dello stomaco, ed in essi ledemmo bilateralmente le radici, tanto anteriori quanto posteriori, comprese fra il V ed il IX segmento dorsale, perchè da tale livello si origina il grande splancnico.

Per introdurre la sonda gastrica ci servimmo di una catena a grossi anelli, colla quale tenevamo divaricate le mascelle dell'animale, ed attraverso agli anelli della quale facevamo scorrere la sonda esofagea. Il contenuto dello stomaco veniva estratto colla pompa gastrica.

L'acidità totale fu titolata colla soluzione $N/_{10}$ di soda, l'acido cloridrico libero col metodo del Mintz, l'acido cloridrico totale col metodo del Braun, la pepsina saggiando il potere digestivo che una determinata quantità di succo gastrico, messa per 10 ore in termostato a 39°, esercita sopra una determinata quantità di albumina. A tale scopo usammo sia i dischi di albumina, sia i tubetti del Mette pieni di albumina d'uovo coagulata. Il fermento lab fu saggiato diluendo a $^1/_{20}$-$^1/_{30}$-$^1/_{40}$ il succo gastrico ed aggiungendo a 2 cmc. di tali soluzioni 20 cmc. di latte, e ponendo il tutto in termostato per 24 ore.

Per vedere quale era il contenuto gastrico un'ora, risp. 6 ore dopo i pasti di prova, ci servimmo del metodo seguente: dopo estratta una prima porzione del contenuto gastrico ne determinavamo l'acidità. Poi introducevamo colla sonda gastrica una certa quantità di acqua distillata, e, dopo aver scosso lo stomaco per 1-2 minuti, ne ritiravamo una certa porzione, della quale nuovamente titolavamo l'acidità. La quantità di contenuto gastrico rimasta nello stomaco, dopo estratta la prima porzione della colazione di prova, veniva calcolata colla formula seguente:

$$x = \frac{a_2 A}{a_1 - a_2}$$

in cui x è la quantità che si cerca, A la quantità di acqua aggiunta, a_1 l'acidità del liquido puro, a_2 l'acidità del liquido dopo la diluizione. Naturalmente l'esattezza di questo calcolo dipende dalla cura che si ha nel far mescolare intimamente l'acqua aggiunta coi liquido rimasto nello stomaco, e presuppone che durante tali manovre lo stomaco non segreghi acido cloridrico, nè che attraverso il piloro passi una parte del suo contenuto. Siccome però tali condizioni non sempre si verificano con scrupolosa esattezza, così le cifre da noi trovate hanno solo un valore approssimativo; ma ciò nonostante abbastanza attendibile. Come pasto di prova ci servimmo di gr. 30 di semolino, cotti in 150 cmc. di acqua, oppure di gr. 30-80 di carne allessa, facendo poi bere al cane 150 cmc. di acqua; oppure di un pasto più complesso, costituito da 300 cmc. di semolino cotto in acqua, da gr. 100 di carne allessa e da gr. 30 di pane. I primi due pasti venivano estratti dopo un ora, il terzo dopo 4-6 ore.

Diamo qui i protocolli delle nostre esperienze.

Esperienza I. Cane bracco del peso di kg. 33.

21 febbraio, ore 4 pom. Previa iniezione di cgr. 30 di morfina si cloroformizza, ed, aperto lo speco vertebrale, si reseca il IV, V, VI, VII ed VIII paio di radici dorsali. L'operazione dura circa due ore.

22 febbraio. Il cane si trova morto.

Aperto lo speco vertebrale si constata di aver resecato le radici suddette, ma inoltre sotto la dura, a livello della IV radice dorsale, si nota un lieve stravaso sanguigno. Midollo sano. Lo stomaco è contratto e contiene una poltiglia densa, giallo-brunastra. In corrispondenza del piloro, a 2 mm. da esso, si nota una chiazza recente emorragica, della grandezza di un pezzo di due centesimi, sulla quale la mucosa è sollevata, ma ancora aderente per i suoi margini. Il fondo è emorragico, la forma perfettamente rotonda, il bordo sollevato ed edematoso. Al taglio si vede che essa è dovuta ad una emorragia situata tra la sottomucosa e la mucosa.

Esperienza II. — Cagna bianca del peso di kg. 12.

20 giugno, ore 10 ant. La cagna è digiuna da ieri sera. In questo momento si introducono colla sonda nello stomaco gm. 30 di semolino cotti in gm. 150 di acqua. La cagna si lascia passeggiare liberamente. Ore 11 ant. Si introduce la sonda nello stomaco e si estraggono gm. 40 di liquido schiumoso, torbido, in cui i granuli del semolino sono rigonfi, ma non digeriti. Odore normale. Reazione acida.

Acidità totale 0. 630.

Acido cloridrico libero assente.

Acido lattico assente.

Acido cloridrico totale 0. 564.

Fermento lab ottimo.

Dosaggio della pepsina col metodo di Mette in 18 ore digerisce 5. 2 mm. di fibrina di sangue.

23 giugno, ore 10 ant. Previa iniezione di cgm. 12 di morfina si procede alla narcosi con una miscela a parti uguali di etere e di cloroformio. Si resecano da ambo i lati le radici spinali V, VI, VII, VIII e IX dorsali.

24 giugno. Si nota una paraparesi piuttosto accentuata.

Il cane rifiuta il cibo.

26 giugno. Il cane emette 250 cmc. di orina gialla, leggermente itterica, con densità 1030, debolmente acida, senza albumina, nè zuccaro, con tracce di pigmenti biliari.

30 giugno. Si ha una leggera suppurazione degli strati più superficiali della ferita. La cagna si presenta vispa; ma l'andatura è un po' incerta nel treno posteriore.

1° luglio. La cagna ha ripreso l'andatura sua normale. Alle 10. 30 si introducono nello stomaco gm. 30 di semolino cotti in gm. 150 di acqua.

Ore 11. 30. Si estraggono dallo stomaco 60 cmc. di liquido torbido, che, messo in bicchiere a calice, deposita due dita trasverse di semolino rigonfio, poco digerito. Odore normale, reazione acida. Reazione alla carta di Congo ed al reattivo di Gunzburg evidente.

Acidità totale 1 022.

Acido cloridrico libero 0. 584.

Acido cloridrico totale 0. 8430.

Acido lattico tracce dubbie.

Dosaggio della pepsina. Dopo 15 ore nei tubetti di Mette ha digerito 8 mm. di fibrina di sangue di bue coagulata.

Fermento lab ottimo.

2 luglio, ore 9. 10 ant. Si fanno mangiare gm. 30 di carne allessa, bene sminuzzata, senza grasso nè tendini, e si danno a bere cmc. 150 di acqua.

Ore 10. 10. Si estraggono dallo stomaco cmc. 57 di liquido, in cui si nota la carne bene digerita ridotta in gran parte ad una poltiglia uniforme. Il filtrato è limpido, di colorito giallo-pallido, di odore normale, di reazione acida. Reazione alla carta di Congo ed al reattivo di Gunzburg positiva. Acido lattico assente.

Acidità totale 3. 349.

Acido cloridrico libero 2. 123.

Acido cloridrico totale 3. 246.

Fermento lab ottimo.

Pepsina: nei tubetti di Mette dopo 16 ore si trovano digeriti 3 mm. di fibrina.

3 luglio, 10 ant. La cagna mangia 70 gm. di carne allessa finamente tritata, e beve 150 cmc. di acqua.

Ore 11. Si estraggono 31 cmc. di liquido denso, nel quale galleggia alla superficie della carne poco digerita, mista ad aria. Al fondo si ha un sedimento alto un dito trasverso, pulverulento costituito da carne ben digerita, che all'esame microscopico fa vedere moltissime fibre muscolari dissociate, alcune colla striatura ben distinta, altre rigonfie e con striatura meno netta. Vi sono inoltre molte gocce di grasso di varia grandezza.

Il liquido filtrato è giallo limpido, acido e da una netta reazione colla carta di Congo e col reattivo di Gunzburg.

Acidità totale 4. 022.

Acido cloridrico libero assente.

Acido cloridrico totale 3. 585.

Pepsina. In 18 ore vengono digeriti mm. 3. 5 di fibrina nei tubetti di Mette.

Acido lattico assente.

Fermento lab ottimo.

Per vedere quanto liquido era contenuto nello stomaco dopo 1 ora dal pasto suddetto, dopo tolti i 31 cmc. di succo gastrico, si introdussero nello stomaco 120 cmc. di acqua, che si lasciò per 1-2 minuti agitando lo stomaco. Poi se ne estrassero 100 cmc., e dosando l'acidità totale, si trovò che essa era di 0. 836; per conseguenza il liquido rimasto nello stomaco, dopo estratti i 31 cmc., era 24 cmc. Quindi dopo un'ora nello stomaco erano rimasti 55 cmc.

4 luglio. Da ieri si nota nuovamente una paraparesi degli arti posteriori Peso kg. 12. 400.

Ore 9. 35 ant. Si introducono nello stomaco gm. 30 di semolino cotti in 150 cmc. di acqua.

Ore 10. 40. Si estraggono 67 cmc. di liquido denso, che all'esame microscopico fa vedere un detritus e granuli d'amido molto abbondanti, senza striatura. Colla soluzione di Lugol il detritus ed i granuli si colorano in bleu.

Il liquido lasciato in riposo lascia sedimentare molto semolino, ha reazione acida ed annera la carta di Congo.

Acidità totale 0. 950.

Acido cloridrico libero 0. 505.

Acido cloridrico totale 0. 884.

Pepsina. In 18 ore digerisce 4. 6 mm. della fibrina contenuta nei tubetti di

Mette. Usando i dischi di albumina d'uovo dopo 24 ore si vede che ne ha digerito circa la metà.

Fermento lab ottimo.

Acido lattico assente.

Aggiungendo al liquido filtrato poche gocce di una soluzione di Lugol si ha dapprima un colore rosso violaceo, poi aggiungendo altro reattivo un colore bleu violaceo.

Per calcolare quanto liquido era rimasto nello stomaco dopo estratti i 67 cmc., si introdussero 195 cmc. di acqua distillata, si agitò lo stomaco e dopo 1-2 minuti si estrassero 115 cmc. di liquido con acidità totale 0.219.

Da calcoli fatti si può stabilire che il liquido contenuto nello stomaco dopo un'ora dal pasto era 58+67=125 cc.

11 luglio. La cagna è notevolmente dimagrita, e si ha una paraplegia quasi flaccida degli arti posteriori, ed una paresi spastica di quelli anteriori per cui la cagna non si regge in piedi.

Il suo peso è di kg. 10.200.

Alle 10 ant., previa iniezione di cgr. 20 di morfina, si fece la laparotomia e si asportò lo stomaco. Apertolo si riscontrò che la mucosa in generale era sana; ma verso il piloro si notavano numerose e piccole ulcerazioni, alcune più superficiali, rotonde, del diametro di circa 1 mm., con una piccola escavazione centrale circondata da un alone giallo-sporco, altre più grandi, del diametro di 4-5 mm., col fondo color fondo di caffè. Dette ulcerazioni lasciano libero il piloro, cominciano a 3 cm. da esso e si estendono per 5 cm. al di qua di esso. Lo stomaco non è dilatato e contiene pochi cc. di liquido rossastro.

Nulla si nota a carico dell'intestino.

Aperto lo speco vertebrale, si constata che erano state resecate le radici dorsali dalla IV apofisi compresa in giù, e nello speco vertebrale si nota liquido sieroso emorragico purulento. All'esame microscopico delle piccole ulcerazioni dello stomaco si vede che alcune consistono in piccole perdite di sostanza della mucosa, le quali si approfondano fino a metà altezza della mucosa stessa; ma senza infiltrazione leucocitaria nè alterazioni delle tonache della parete gastrica. Altre consistono in erosioni ed infiltrazioni emorragiche della mucosa, le quali non giungono però alla sottomucosa.

Esperienza III. — Cane lupetto del peso di kg 4.900.

10 luglio ore 9.50. Da ieri sera il cane non ha nè mangiato nè bevuto. Si introducono nello stomaco gr. 30 di semolino cotti in 150 cc. di acqua comune. Il cane viene lasciato libero.

Ore 11. Si estraggono colla sonda gr. 30 di liquido molto schiumoso, in cui i granuli di semolino appaiono rigonfi, ma poco digeriti. Il liquido filtrato è un po' torbido, leggermente lattiginoso, acido ed annerisce la carta di Congo. Non contiene ac. lattico.

Acidità totale 0.584.

Acido cloridrico libero assente.

Acido cloridrico totale 0.511.

Pepsina. Nei tubetti di Mette dopo 18 ore digerisce 4,5 mm. di fibrina di sangue e 2[3 di un disco di albumina d'uovo dello spessore di 1[2 cm. e della larghezza e lunghezza di 6 mm.

Fermento lab ottimo a 1[40.

Il filtrato trattato col Lugol assume un colore bleu violetto.

Dopo tolti dallo stomaco i 30 cc. si introdussero 160 cc. di acqua distillata, si agitò lo stomaco e poi se ne ritrassero 40. In quest'ultimi l'acidità totale era 0.292.

Il liquido contenuto nello stomaco dopo 1 ora dal pasto era quindi grammi 100+30=130.

12 luglio, ore 9,50. Si fanno mangiare al cane gr. 30 di carne tritata, e si introducono nello stomaco cc. 150 di acqua comune.

Ore 10.50. Si estraggono colla sonda cc. 39 di liquido molto denso, acido, che non dà la reazione alla carta di Congo e che contiene scarsissimo acido lattico.

Il liquido filtrato è bianco giallastro torbido. Al microscopio il liquido filtrato fa vedere molte goccioline di grasso, e fibre muscolari ben conservate, in cui la striatura è ben visibile. Molte di queste sono però dissociate, frammentate, rigonfie, ed in esse la striatura è poco visibile. In altre è conservata meglio la striatura longitudinale, in altre quella trasversale.

Acidità totale 1.533.

Acido cloridrico libero assente.

Acido cloridrico totale 1.496.

Pepsina. Con aggiunta di ac. cloridrico, in 16 ore nei tubetti di Mette non si nota alcun principio di digestione dell'albumina.

Fermento lab ottimo.

Dopo tolti dallo stomaco i 39 cc di liquido, si aggiunsero 98 cc. di acqua distillata, e, dopo avere agitato lo stomaco, se ne estrassero 110 cc. In questi l'acidità totale era 0.347. Il liquido contenuto nello stomaco, dopo 1 ora dal pasto, era quindi 39+30=69.

13 luglio, ore 10 ant. Previa iniezione di cgr. 5 di morfina, si cloroformizza il cane con una miscela di etere e cloroformio a parti uguali, ed aperto il rachide si resecano da ambo i lati le radici dorsali IV, V, VI, VII e VIII. L'operazione dura 45', ed appena finita il cane comincia a strillare.

14 luglio. Il cane è un po' abbattuto, ed ha una andatura barcollante a causa di una paresi degli arti posteriori.

24 luglio. Il cane si è rimesso completamente dall'atto operativo, e cammina bene. E' digiuno da ieri sera.

Ore 9.30. Si introducono nello stomaco gr. 30 di semolino cotti in 150 cc. di acqua.

Ore 10.30. Si introduce la sonda e si traggono 40 cc. di liquido, un po' torbido, in cui sono sospesi i granuli di semolino un po rigonfi. Il liquido filtrato, trattato col Lugol, da un colore bleu violaceo. Reazione di Congo e di Gunzburg presente.

Acido lattico assente.

Acidità totale 1.244.

Acido cloridrico libero 0.496.

Acido cloridrico totale 1.204.

Fermento lab ottimo.

Pepsina. Nei tubetti di Mette dopo 18 ore digerisce mm. 6.1 di fibrina.

27 luglio, ore 10 ant. Si danno a mangiare 30 gr. di carne tritata, e si introducono poi nello stomaco, per mezzo della sonda, cc. 150 di acqua comune.

Ore 11 ant. Si estraggono cc. 31 di liquido torbido, nel quale le fibre muscolari in generale sono rigonfie, ma in molte è ancora ben visibile la striatura.

Reazione acida Reazione colla carta di Congo presente. Acido lattico tracce.

Acidità totale 3.124.

Acido cloridrico libero assente.

Acido cloridrico totale 2.642.

Pepsina. Nei tubetti di Mette dopo 18 ore digerisce 2 mm. di fibrina.

Fermento lab ottimo.

Dopo estratti i 31 cc, si introducono nello stomaco 100 cc. di acqua distillata, e, dopo avere agitato il ventre, se ne estraggono 90 cc, in cui l'acidità totale è 1.011. Il liquido contenuto nello stomaco, un'ora dopo il pasto, era quindi 50+31=81 cc.

1 agosto. Previa iniezione di 5 cgr. di morfina si apre l'addome, e si asporta lo stomaco, il quale appare di grandezza normale. Aperto lungo la grande curvatura vi si trovano pochi cc. di liquido intensamente bilioso. La mucosa gastrica è iperemica, ed a 2 cm. dal piloro si notano tre piccole emorragie nerastre grandi come capocchie di spillo, e disposte parallelamente alla linea pilorica. Queste emorragie sono nello spessore della mucosa.

Nel duodeno a 7 cm. dal piloro si notano delle suffusioni emorragiche, alcune lunghe 1.5 cm. e larghe 0.5 cm., altre più piccole. Nell'ileo a 70 cm. dal piloro si trovano altre due emorragie sottomucose, di colorito rosso intenso, della grandezza di un seme di canapa. Aperto il rachide si conferma la resezione avvenuta del IV, V, VI, VII ed VIII paio di radici dorsali.

Esperienza IV. — Cane da guardia del peso di kg. 21.200

22 febbraio, ore 9.45. Il cane è digiuno da ieri sera, si danno a mangiare 30 gr. di pane e gr. 100 di acqua, ma dopo 1 ora non si riesce ad estrarre dallo stomaco che qualche cc. di liquido torbido molto acido.

23 febbraio, ore 9.40. Si introducono colla sonda 30 gr. di semolino cotti in 150 cc. di acqua. Il cane resta legato sul tavolo.

Ore 10.40. Si estraggono 60 cmc. di liquido denso, torbido, il quale deposita al fondo 3 dita di semolino, in parte ben digerito, in parte ancora appena rigonfio. Acido lattico assente.

Acidità totale 1.095.

Acido cloridrico libero 0.498.

Acido cloridrico totale 0.9490.

Fermento lab discreto (solo a 1/20).

Pepsina. Nei tubetti di Mette dopo 10 ore digerisce cmc. 10-10.5 di fibrina.

24 febbraio. Il cane ieri mangiò e bevve a volontà. Però da ieri sera è digiuno.

Ore 9.50. Si introducono colla sonda nello stomaco gm. 30 di semolino, cotti in 150 gm. di acqua e si lascia il cane vagare liberamente.

Ore 10.50. Si estraggono a stento 46 cmc. di liquido torbido con poco semolino, in parte rigonfio, in parte ben digerito. Reazione intensamente acida. Reazione di Gunzburg discreta, e così pure quella colla carta di Congo. Acido lattico assente.

Acidità totale 1.022.

Acido cloridrico libero 0.438.

Acido cloridrico totale 1.022.

Pepsina. Dopo 10 ore nei tubetti di Mette ha digerito 14 risp. 12.75 mm. di fibrina.

Fermento lab ottimo.

Dopo estratti i 46 gm. di liquido si introdussero nello stomaco 50 cmc. di acqua distillata, e, dopo averlo agitato, se ne ritirarono 32 cmc., nei quali l'acidità totale era 0.219.

Perciò il liquido rimasto nello stomaco dopo un'ora era 16 + 46 = 62.

2 marzo, ore 10.30. Il cane è digiuno da ieri sera. Gli si fanno mangiare gm. 60 di semolino cotto in 500 cmc. di brodo comune, ai quali si aggiungono gm. 105 di carne cotta tritata e gm. 30 di pane.

Ore 14.30. Dopo 6 ore si estraggono dallo stomaco 12.5 cmc. di liquido densissimo, in cui le fibre muscolari sono rigonfie ed hanno perduto la caratteristica striatura. Anche i granuli di amido sono bene digeriti, e senza la striatura concentrica.

Acidità totale 3.577.

Acido cloridrico libero 0.438.

Acido cloridrico totale 2.92.

Pepsina. In 10 ore nei tubetti di Mette digerisce mm. 6 risp. 7.5 di fibrina.

Fermento lab ottimo a 1/40.

Acido lattico assente.

Dopo estratti i 12.5 cmc. di liquido si introducono nello stomaco 110 cmc. di acqua distillata, si agita, e se ne estraggono 50 cmc. Questo secondo liquido è per 1/3 poltaceo, per 2/3 torbido, ed ha un'acidità totale di 1.1315.

Perciò il liquido rimasto nello stomaco del cane dopo 6 ore è 51 + 12.5 = 63.5.

Gonfiato lo stomaco coll'aria introdotta per mezzo della pompa gastrica, si hanno i seguenti limiti: in basso l'ombelico; in alto l'angolo epigastrico; a destra 4 cm. dalla linea mediana; a sinistra 14 cm. dalla linea mediana. L'altezza dello stomaco è di cm. 16, la larghezza di cm. 18.

L'orina non contiene nè albumina, nè zuccaro, nè pigmenti biliari.

7 marzo. Previa iniezione di cgm. 20 di morfina, si cloroformizza, si apre lo speco vertebrale e si resecano il V, VI, VII, VIII e IX paio di radici dorsali.

9 marzo. Il cane è alquanto abbattuto, ma cammina bene.

11 marzo. Il cane si è rimesso dall'atto operativo.

15 marzo, ore 10 ant. Si introducono nello stomaco gm. 30 di semolino cotto in 150 cmc. di acqua. Il cane si lascia vagare liberamente.

Ore 11 ant. Si introduce la sonda, e si ritirano 58 cmc. di liquido denso, torbido, contenente una certa quantità di semolino con granuli in parte ben digeriti, in parte presentanti ancora la striatura caratteristica. Reazione acida.

Acidità totale 1. 658.
Acido cloridrico libero 0. 441.
Acido cloridrico totale 1. 634.
Acido lattico assente.
Pepsina. Nei tubetti di Mette dopo 10 ore digerisce 12 mm. di fibrina.
Fermento lab ottimo a 1/40.

Dopo estratti i 58 cmc. si introducono nello stomaco 115 cmc. di acqua, e se ne estraggono 125 con una acidità di 0. 20.

Perciò il liquido rimasto nello stomaco dopo un'ora era 19 + 58 = 77 cmc.

17 marzo, ore 10. 10 ant. Il cane è digiuno da ieri sera. Si introducono colla sonda nello stomaco gm. 30 di semolino cotto in gm. 150 di acqua. Si lascia vagare il cane liberamente.

Ore 11. 10. Si introduce la sonda, e si estraggono 47 cmc. di liquido torbido, coi caratteri di quello del giorno 15.

Acidità totale 1. 460.
Acido cloridrico libero 0. 642.
Acido cloridrico totale 1. 292.
Acido lattico assente.
Pepsina. Nei tubetti di Mette dopo 10 ore digerisce 9. 6 mm. di fibrina.
Fermento lab ottimo.

20 marzo, ore 9 ant. Il cane è digiuno da ieri sera. Gli si fanno mangiare spontaneamente gm. 60 di semolino cotto in 500 cmc. di brodo comune, ai quali si aggiungono 105 gm. di carne cotta tritata, e gm. 30 di pane comune.

Ore 13. Si introduce la sonda, e si estraggono 16 cmc. di liquido brunastro densissimo. Al microscopio si vedono fibre muscolari rigonfie, frammentate, con striatura poco od affatto visibile, gocce di grasso e granuli d'amido rigonfi e senza striatura.

Acidità totale 5. 675.
Acido cloridrico libero 0. 365.
Acido cloridrico totale 5. 11.
Pepsina. Nei tubetti di Mette dopo 10 ore ha digerito 7-8 mm. di fibrina.
Fermento lab ottimo.
Acido lattico assente.

21 marzo. Il cane è in buona salute. Previa iniezione di cgm. 20 di morfina si laparotomizza, e si asporta lo stomaco. Questo non è dilatato. Sulla mucosa si notano parecchie piccole ulcerazioni, alcune a bordo irregolare o ramificate, altre tendenti alla forma circolare, od addirittura rotonde, delle quali alcune sono superficialissime, altre si approfondano un po' più nella mucosa. Il loro fondo è roseo, i bordi non edematosi. Esse non sono più abbondanti verso il piloro, ma sparse su tutta la superficie dello stomaco. In tutte ne esistono 10-12. Aperto il rachide si constata che veramente sano state resecate le radici sopra indicate. Le meningi ed il midollo sono sani. All'esame microscopico alcune ulcerazioni si vedono essere molto superficiali, approfondendosi circa a metà altezza della mucosa. Intorno ad esse non vi è infiltrazione parvicellulare, nè emorragica, nè si notano alterazioni dei vasi sanguigni prossimiori. Altre consistono in piccole soluzioni di continuo circondate da una zona di infiltrazioue emorragica la quale è limitata ai due terzi esterni della mucosa stessa.

Esperienza V. — Cane da caccia del peso di kg. 25. 5000.

17 giugno ore 6 pom. Previa iniezione di cgm. 20 di morfina si cloroformizza, e si reseca il IV, V, VI, VII ed VIII paio di radici dorsali.

L'animale muore alla fine dell'operazione. Nello stomaco non si rinviene alcuna alterazione.

Esperienza VI. — Cane da caccia bastardo del peso di kg. 18. 000.

21 giugno, ore 9. 30. Si introducono nello stomaco gm. 30 di semolino cotti in gm. 150 di acqua. Il cane si lascia vagare liberamente

Ore 10.30. Si estraggono colla sonda cmc. 35 di liquido torbido, che deposita una discreta quantità di semolino, in parte rigonfio, in parte ancora non digerito.
Acidità totale 0.700.
Acido cloridrico libero 0.364.
Acido cloridrico totale 0.654.
Acido lattico assente.
Fermento lab ottimo.
Pepsina. Nei tubetti di Mette in 18 ore digerisce 5.2-5.6 mm. di fibrina.
25 giugno. Previa iniezione di cgm. 18 di morfina si cloroformizza, si apre lo speco vertebrale, e si resecano il IV, V, VI, VII e VIII paio di radici dorsali. L'operazione dura 50 minuti.
26 giugno. Ieri sera alle 16 il cane ancora era in vita, ma era abbattuto ed affannato. Stamane si trova morto.
All'autopsia si riscontra una intensa iperemia e suffusione emorragica, specialmente localizzata alla sommità delle pliche della mucosa intestinale. Essa comincia a cmc. 4 dal piloro e si estende in basso per circa mezzo metro.
Nel fondo dello stomaco si trovano numerose erosioni emorragiche. Tra le une e le altre saranno circa 20. La regione pilorica è sana.

Esperienza VII. — Cane da caccia bastardo del peso di kg. 21.
18 giugno, ore 9.55. Si dànno a mangiare gm. 80 di carne tritata, e si introducono nello stomaco gm. 150 di acqua comune.
Ore 11.5. Si estraggono con stento cmc. 39 di liquido densissimo, che dà una reazione dubbia alla carta di Congo e che all'esame microscopico fa vedere gocce di grasso, ed alcune fibre ben conservate, ma la maggior parte dissociate, frammentate, con striatura longitudinale ben conservata, e con striatura trasversale poco visibile. Il liquido filtrato è bianco-giallastro, torbido. Acido lattico in tracce.
Acidità totale 1.168.
Acido cloridrico libero assente.
Acido cloridrico totale 1.2775.
Pepsina. Aggiungendo HCl N/10 in 16 ore non ha digerito nè i dischi di albumina, nè la fibrina contenuta nei tubi di Mette.
Fermento lab ottimo.
22 giugno, ore 4 pom. Previa iniezione di cgm. 20 di morfina, si cloroformizza, si apre lo speco vertebrale, e si reseca il V, VI, VII, VIII e IX paio di radici dorsali. L'operazione dura circa un'ora e 15.
23 giugno. Il cane è abbastanza vispo, ma nel farlo camminare guaisce, e si nota una paraparesi degli arti posteriori.
26 giugno. Il cane è alquanto dimagrito, ma mangia con appetito. Vi è leggera suppurazione cutanea della ferita.
30 giugno. Andatura leggermente incerta negli arti posteriori: del resto il cane è vispo. Continua una leggera suppurazione superficiale della ferita.
1° luglio, ore 10.42. Si introducono nello stomaco gm. 30 di semolino cotti in cmc. 155 di acqua.
Ore 11.40. Si estraggono dallo stomaco cmc. 68 di liquido torbido, che depone al fondo del vaso del semolino, in parte ben digerito, in parte ancora indigerito.
La reazione del liquido è acida. Reazione di Gunzburg e colla carta di Congo positiva. Acido lattico assente.
Acidità totale 1.825.
Acido cloridrico libero 0.438.
Acido cloridrico totale 1.822.
Fermento lab ottimo.
Pepsina: nei tubetti di Mette in 16 ore digerisce mm. 6 di fibrina.
Dopo estratti i cmc. 68 si introdussero nello stomaco cmc. 110 di acqua distillata, e, dopo scosso il ventre, se ne estrassero 75, in cui l'acidità totale era 0.20075. Perciò il liquido rimasto nello stomaco dopo un'ora era 68 + 14 = 82, cmc.
2 luglio; ore 9.15. Il cane è vispo e cammina un po' meglio. Gli si fanno mangiare spontaneamente gm. 80 di carne allessa sgrassata e tritata. Poi, siccome rifiuta di bere, si introducono nello stomaco cmc. 150 di acqua comune.

Ore 10.20. Si estraggono colla sonda cmc. 45 di liquido torbido, che deposita al fondo una poltiglia densa, in cui all'esame microscopico si scorgono goccie di grasso e fibre muscolari poco dissociate, di queste poche sono rigonfie e colla striatura poco visibile, in generale invece presentano una striatura ben marcata. Reazione acida. Reazione colla carta di Congo negativa. Acido lattico assente.

Acidità totale 3.220.

Acido cloridrico libero assente.

Acido cloridrico totale 2.468.

Pepsina. Nei tubetti di Mette dopo 18 ore il succo gastrico ha digerito mm. 4 di fibrina.

Fermento lab ottimo a 1/40.

4 luglio. Si nota una paraparesi un po' spastica degli arti posteriori, ed incontinenza di orina. La suppurazione è terminata. Peso del corpo kg. 17.

9 luglio. Persiste la paresi spastica degli arti posteriori, e si ha paresi spastica anche di quelli anteriori. Peso kg. 16.

Si iniettano cgm. 40 di morfina, si apre l'addome, e si asporta tutto il tubo gastroenterico. Lo stomaco ha volume normale, ed aperto vi si trovano alcuni pezzi della garza di medicatura. Sulla sua superficie interna esistono numerose ulcerazioni, alcune lineari, ma a margine irregolarmente sfrangiato, altre più o meno rotonde, grandi come capocchie di spillo, o poco più. Alcune si approfondano alquanto nella mucosa, altre sono più superficiali, e sono semplici erosioni dello strato più superficiale. di essa. Il fondo delle ulcerazioni non è emorragico, ma roseo, ed i bordi non sono a scalino. Sul piloro non esistono ulcerazioni.

Aperto l'intestino non si trovano alterazioni degne di nota.

Aperto il rachide si trova sulla superficie esterna della dura un liquido sieroso torbido, che comprime la dura ed il midollo sottostante non solo nel tratto compreso tra la VI e la IX vertebra dorsale, ma anche più in alto ed in basso.

All'esame microscopico le ulcerazioni dello stomaco hanno aspetto uguale a quello descritto nell'esperienza IV.

Esperienza VIII. — Cane lupetto del peso di kg. 9.

20 giugno. Il cane fu tenuto fino ad ieri ad un vitto consistente in pane, minestra e carne. Ieri mangiò alle 9 ½ ant., poi fu tenuto a digiuno fino a stamane. Alle ore 10.25 gli si dànno a mangiare 80 gm. di carne di manzo raschiata, bollita per 3-4 minuti in gm. 300 d'acqua.

Ore 11.25. Colla sonda esofagea si estraggono circa 60 cmc. di liquido brunastro, in cui sono sospesi numerosi pezzetti di carne press'a poco della grandezza di quelli somministrati. Il liquido gastrico ha odore normalmente acido, sedimenta facilmente ed il sedimento rappresenta circa $^1/_6$ della massa totale estratta. La reazione del peptone è evidentissima.

Acidità totale 2.92.

Acido cloridrico libero assente od in tracce non dosabili.

Acido cloridrico totale 3.175.

Acido lattico assente

Fermento lab. ottimo a $^1/_{40}$.

Nei tubetti di Mette dopo 10 ore il succo gastrico ha digerito 6 mm. di albumina coagulata.

27 giugno. Previa iniezione di cgr. 9 di morfina si cloroformizza e si taglia il IV, V, VI, VII ed VIII paio di radici dorsali. L'operazione dura 1 ora.

30 giugno. Da quando fu operato il cane presentò una paraplegia flaccida degli arti posteriori.

4 luglio. Da ieri il cane ha ricominciato a camminare facendo uso anche degli arti posteriori.

Ore 9.45. Si introducono colla sonda nello stomaco gm. 30 di semolino cotti in 150 cmc. d'acqua comune. Ad ore 11 si estraggono 85 cmc. di liquido denso, contenente molto semolino in parte bene digerito, in parte poco digerito, di reazione acida. Reazione della carta di Congo positiva. All'esame microscopico si scorge un *detritus* e granuli di amido senza striatura. Colla tintura di iodio il

detritus si colora in bleu. Dei granuli di amido alcuni non si colorano, altri si colorano in bleu pallido, altri in bleu intenso. Acido lattico assente.

Acidità totale 1.502.

Acido cloridrico libero 0.542.

Acido cloridrico totale 1.234.

Pepsina. Nei tubetti di Mette dopo 18 ore digerisce 1.4 mm. di fibrina.

Fermento lab ottimo.

Dopo estratti gli 85 cmc., si introducono nello stomaco cmc. 62 d'acqua distillata, e, dopo scosso il ventre, se ne estraggono 60, con acidità totale 0.347. Perciò il liquido rimasto nello stomaco dopo 1 ora era 85 + 19 = 104 cmc.

5 luglio. Gli arti posteriori sono paretici. Il cane non perde l'orina. Peso kg. 9.100.

Ore 9.25. Si dànno a mangiare gm. 80 di carne, e da bere gm. 300 d'acqua.

Ore 10.25. Si estraggono 65 cmc. di liquido poltaceo molto denso, che lasciato nel bicchiere a calice non lascia separare liquido. All'esame microscopico si vede molto *detritus*, e molte fibre dissociate, alcune ben conservate e con bella striatura trasversale e longitudinale, altre rigonfie, e con striatura o poco o niente visibile. Reazione colla carta di Congo debolissima.

Acidità totale 4.5076.

Acido cloridrico libero assente.

Acido cloridrico totale 4.4676.

Pepsina. Aggiungendo HCl, dopo 18 ore ha digerito solo 2 mm. di fibrina. Di un disco di albumina dopo 24 ore digerisce solo i margini.

Fermento lab ottimo.

Acido lattico tracce.

Dopo estratti i 35 cmc., si introducono nello stomaco 170 cmc. d'acqua distillata, si scuote il ventre e poi se ne estraggono 90 cmc. In questi l'acidità totale è 0.5475. Perciò il liquido contenuto nello stomaco dopo 1 ora era 65 + 23 = 88.

Il cane continuò a vivere bene fino alla fine di luglio, poi essendo stato posto nel canile insieme ad altri cani affetti da scabbia ne fu contagiato, perdette i peli, dimagrò e morì il 27 ottobre.

All'autopsia lo stomaco fu trovato di grandezza normale, ed anche la sua mucosa aveva aspetto fisiologico. Solo qua e là esisteva qualche rara ulcerazione superficiale, emorragica, della grandezza di una testa di spillo. Però verso la regione pilorica, sul piloro stesso, ma specialmente sulla prima porzione del duodeno, per un'estensione di 4 cm., si riscontrano numerosissime ulcere emorragiche, piccolissime, rotonde, della grandezza di una testa di spillo, sparse uniformemente sulla mucosa, che ne appare gremita. Alcune di esse hanno fondo deterso, altre fondo emorragico, e la mucosa che le circonda è pallida ed un po' sollevata, cosicchè l'aspetto è quello di tanti piccoli follicoli ulcerati. In un punto del duodeno la erosione emorragica, invece di esser rotonda, è lineare, ed ha una lunghezza di 2 mm. Sul resto del duodeno si nota un'enterite catarrale emorragica, ma senza ulcerazioni. Qua e là, non in modo difuso, ma solo a chiazze, la stessa enterite si nota nel digiuno e nell'ileo. Il crasso è sano.

Aperto il rachide si trova il midollo sano, e si constata che le radici resecate sono quelle più sopra ricordate.

Esperienza IX. — Cagna del peso di kg 7.

10 luglio, ore 9.40. Si introducono nello stomaco gm. 30 di semolino cotti in gm. 150 d'acqua.

Ore 10.45. Si estraggono 64 cmc. di liquido piuttosto denso, in cui il semolino appare rigonfio, ma poco digerito. Il liquido filtrato è biancastro, lattescente.

Acidità totale 1.314.

Acido cloridrico libero assente.

Acido cloridrico totale 1.022.

Acido lattico assente.

Pepsina. Un disco di albumina d'uovo in 24 ore non è affatto digerito, così pure non è digerita la fibrina nei tubetti di Mette.

Fermento lab ottimo a $^{1}/_{40}$.

Dopo estratti i 64 cc. si introdussero 50 cc. di acqua distillata, e, dopo aver agitato lo stomaco, se ne ritrassero 40 cc. con acidità 0,2737. Perciò il liquido rimasto nello stomaco dopo un'ora era 13 + 64 = 97 cc.

13 luglio, ore 10 ant. Previa iniezione di cgr. 8 di morfina si cloroformizza, e si taglia il IV, V, VI, VII, e VIII paio di radici dorsali. L'operazione dura 25 minuti.

14 luglio. La cagna è abbattutissima e reagisce poco agli stimoli.

15 luglio. È morta. Nello stomaco si trovano pochi cc. di liquido bilioso rossastro, in cui è dimostrabile la presenza di pigmenti biliari. La mucosa dello stomaco è iperemica, ed esistono qua e là suffusioni emorragiche piuttosto estese, prevalenti all'apice delle pliche della mucosa. Esse sono più accentuate sulla parete anteriore e posteriore dello stomaco, meno verso il piloro ed il cardias. Non esistono però ulcerazioni di alcuna specie.

Nel duodeno e nella prima porzione del digiuno si vedono anche delle chiazze di suffusioni emorragiche, alcune lunghe 4-5 cm. e larghe 2-3 cm., a direzione longitudinale, altre più piccole, altre in fine grandi come capocchie di spillo. Queste cominciano a 3-4 cm. dal piloro, e sono tra loro a distanza di 4-5 cm. Nel resto dell'ileo si trovano piccolissime suffusioni emorragiche grandi come capocchie di spillo od un po' più, ma molto scarse.

Aperto il rachide in tutta la sua lunghezza si riscontra una certa iperemia della meninge nel punto in cui furon resecate le radici le quali sono quelle sopraindicate.

Esperienza X. Cane vecchio lupetto, del peso di kg. 5.500.

21 giugno, ore 4 pom. Previa iniezione di cgr. 5 di morfina si procede alla narcosi con etere e cloroformio, e si resecano dai due lati le radici dorsali IV, V, VI, VII e VIII.

22 giugno. Il cane si trova morto. All'autopsia si constata che le radici resecate sono quelle sopra indicate. Aperto lo stomaco si riscontrano nell'antro pilorico la mucosa edematosa ed una soffusione emorragica di colorito nerastro, a chiazze, alcune delle quali longitudinali, altre rotonde, e nel fondo dello stomaco un'altra suffusione emorragica della grandezza di una capocchia di spillo. Nell'ultimo tratto del crasso la mucosa è tumida e molto iperemica, il resto dell'intestino è sano.

Volendo riassumere i risultati delle nostre esperienze, possiamo dire che, dal lato del chimismo e della funzionalità gastrica, la resezione simultanea bilaterale del IV, V, VI, VII, VIII, oppure del V, VI, VII, VIII e IX paio di radici dorsali anteriori e posteriori, ha per risultato costante un aumento dell'acidità del succo gastrico, il quale è maggiore col vitto carneo assoluto e col vitto misto. Infatti, mentre col vitto di idrati di C. l'aumento in generale è di circa 0.500 °/₀₀, col vitto carneo assoluto e con quello misto è di circa 2.00 °/₀₀. Rispetto all'acido cloridrico libero, le oscillazioni sono troppo lievi, perchè ad esse si possa dare importanza; esso però dopo l'operazione comparve in qualche caso in cui prima mancava. Quanto all'acido cloridrico totale, non fu sensibilmente alterato il suo rapporto coll'acidità totale, della quale seguì le oscillazioni.

Si potrebbe obbiettare che le cifre riflettenti l'acidità e l'HCl totale furono nei nostri casi piuttoste basse, anche dopo l'operazione, sapendosi per le ricerche del Riegel, del Landois e di altri, che nel cane l'acidità totale equivale ad un contenuto in acido cloridrico che può giungere fino al 4-5, 2 °/₀₀; ma qui bisogna riflettere che tali cifre riguardano il pasto carneo ordinario di un cane, il quale mangi molta carne e beva solamente scarsa quantità di acqua, mentre noi obbligavamo gli animali ad introdurre nel loro stomaco poca carne e 150 cc. di acqua, la quale certo diluiva non poco il succo gastrico. Questa stessa osserva-

zione vale per i pasti di idrati di C, e così si spiegano le cifre non molto alte da noi ottenute. L'introdurre dell'acqua aveva lo scopo di render il contenuto gastrico più fluido e quindi più facilmente estraibile, e di non obbligarci a diluirlo dopo averlo estratto, per procedere alle ricerche chimiche.

Non osservammo alterazioni nel comportamento dell'acido lattico, nè del fermento lab, ed anche per rispetto alla pepsina possiamo dire che essa non fu alterata nella sua quantità. Solo è da notare che col pasto carneo assoluto, mentre prima dell'operazione non si riusciva ad ottenere la digestione dell'albumina nei tubetti di Mette, dopo la si ottenne, sebbene anche in tal caso solo in scarsa quantità.

Per quanto riguarda la motilità, diremo che essa presentò forti oscillazioni, tanto prima quanto dopo l'operazione, cosicchè dai dati ottenuti non può trarsi nessuna conclusione certa.

Venendo poi a discorrere delle alterazioni anatomiche trovate nello stomaco di questi animali, diremo che non fu mai da noi osservata gastrectasia, e che in generale ci fu dato riscontrare numerose erosioni della mucosa gastrica, prevalenti verso la regione pilorica, erosioni di natura necrotica od emorragica, le quali però erano superficiali, e non si approfondivano neanche in tutta la mucosa.

Solo in un cane, disgraziatamente morto poche ore dopo l'operazione, ci fu dato constatare un'emorragia rotonda, della grandezza di un pezzo da due centesimi, localizzata nella regione pilorica, la quale sollevava e staccava la mucosa sovrastante. Forse, se questo animale fosse sopravvissuto, in quel punto si sarebbe determinata una vera ulcerazione.

Il risultato delle nostre esperienze fu sensibilmente il medesimo, tanto se sezionavamo le radici spinali dalla IV alla VIII, quanto se sezionavamo quelle dalla V alla IX.

Possiamo quindi dire che le nostre esperienze mettono in chiara luce un fatto ancora ignorato nella patologia dello stomaco, e cioè che quando si resecano le radici del midollo spinale, *a livello dei punti di origine del grande splancnico* si producono facilmente nei cani dei disturbi trofici della mucosa caratterizzati da necrosi ed emorragie limitate e superficiali della mucosa stessa, mentre contemporaneamente aumenta, e talora in modo notevole, l'acidità ed anche l'acido cloridrico del succo gastrico stesso.

Se tali disturbi trofici possano in alcuni casi giungere fino alla produzione di vere ulcere rotonde e di ipercloridrie intensissime e permanenti, noi non possiamo dire, sebbene le nostre osservazioni non ce lo possano far senz'altro escludere.

Ma le ricerche da noi fatte hanno anche una grande importanza fisiologica, perchè, mentre è dimostrata in modo certo l'influenza che i vaghi esercitano sulla secrezione gastrica, invece mancano fatti sperimentali ben condotti che dimostrino quali altre fibre secretrici, oltre a quelle dei vaghi, influenzino le glandule gastriche. Ora l'iperacidità e l'ipercloridria, da noi riscontrata dopo la resezione delle radici spinali, ci fa pensare che, attraverso a queste, decorrano

TABELLA

	Vitto con idrati di C.												
	Cane II			Cane III		Cane IV				Cane VI		Cane VII	
	Radici resecate												
	V-IX			IV-VIII		V-IX				IV VIII		V-IX	
	Prima dell'operazione	Dopo l'operazione		Prima dell'operazione	Dopo l' operazione	Prima dell'operazione		Dopo l'operazione		Prima dell'operazione	Dopo l' operazione	Prima dell'operazione	Dopo l' operazione
Acidità totale .	0. 630	1. 022	0. 950	0. 584	1. 244	1. 095	1. 022	1. 658	1. 460	0. 700	..	..	1. 825
Acido cloridrico libero.	assente	0. 584	0. 505	assente	0. 496	0. 498	0. 438	0. 441	0. 642	0. 364	..	..	0 438
Acido cloridrico totale.	0. 564	0. 843	0. 884	0 511	1. 204	0. 949	1. 022	1. 634	1. 292	0. 654	..	..	1. 822
Acido lattico . .	assente	tracce	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente	..	..	assente
Pepsina......	5. 2	8	4–6	4. 5	6. 1	10	12–14	12	9. 6	5. 4	..	..	6
Fermento lab. .	ottimo	ottimo	ottimo	ottimo	ottimo	debole	ottimo	ottimo	ottimo	ottimo	..	..	ottimo
Percentuale del liquido contenuto nello stomaco al momento del sondaggio.	..	..	66 %	72 %	..	..	34 %	43 %	..	..	..	..	42 %

N. I.

				Vitto misto		Vitto con sola carne								
Cano VIII		Cane IX		Cane IV		Cane II			Cane III		Cane VII		Cane VIII	
				Radici resecate		Radici resecate								
IV-VIII		IV-VIII		V-IX		V-IX			IV-VIII		V-IX		IV-VIII	
Prima dell'operazione	Dopo l' operazione	Prima dell'operazione	Dopo l' operazione	Prima dell'operazione	Dopo l' operazione	Prima dell'operazione	Dopo l'operazione		Prima dell'operazione	Dopo l' operazione	Prima dell'operazione	Dopo l' operazione	Prima dell'operazione	Dopo l' operazione
..	1.502	1.314	..	3.577	5.675	..	3.349	4.022	1.533	3.124	1.168	3.220	2.920	4.507
..	0.542	assente	..	0.438	0.365	..	2.123	assente	assente	assente	assente	assente	assente	assente
..	1.234	1.022	..	2.920	5.110	..	3.246	3.585	1.496	2.642	1.277	2.468	3.175	4.467
..	assente	assente	..	assente	assente	..	assente	assente	tracce	tracce	tracce	assente	assente	tracce
..	6.4	nulla	..	6.75	7.50	..	3	3.5	nulla	2	nulla	4	6	2
..	ottimo	ottimo	..	ottimo	ottimo	..	ottimo	ottimo	ottimo	ottimo	ottimo	ottimo	ottimo	ottimo
..	54%	54%	..	9%	..	..	..	37%	38%	45%	..	..	..	35%

fibre le quali abbiano importanza nella secrezione gastrica, e noi ci proponiamo di vedere con altre ricerche se la loro eccitazione produca una diminuzione, nello stesso modo che la loro resezione provoca un aumento dell'acidità del succo gastrico.

Avendo così dimostrato che nei cani, per la lesione delle radici spinali, il trofismo ed il chimismo gastrico subiscono alterazioni, rivolgiamo la nostra attenzione alla patologia umana per vedere se lesioni dei centri nervosi sono capaci di produrre alterazioni anatomo-patologiche o funzionali dello stomaco.

Qui la letteratura medica è scarsissima; chè, se si eccettuano alcuni studi un po' minuti sul chimismo gastrico nella tabe e nei psicopatici, si trova appena qua e là qualche accenno a questo argomento. Così, per esempio, il Kausch in un caso di lesione del midollo spinale, compresa fra la IX e la X vertebra dorsale, osservò una gastrectasia, che però egli non mette in rapporto colla lesione suddetta, e l'Ebstein cita l'incontinenza del piloro in casi di mielite da compressione. Chi però ha il merito di aver veramente richiamata l'attenzione dei patologi su questo argomento è il De Giovanni, il quale insiste molto sulla importanza che ha il midollo spinale nel produrre anomalie funzionali del simpatico addominale, e riporta varie osservazioni in proposito: così, per esempio, in un caso di rammollimento della metà inferiore del midollo, in cui, oltre alla paraplegia, si aveva paralisi del retto e della vescica, egli osservò nausee e distendimento enorme del ventricolo, e di tutte le anse intestinali. In un altro, riguardante una meningo-mielite cronica dorso-lombare, con paraparesi e parestesie agli arti inferiori, notò una sensazione di crampo nell'addome, quasi si gonfiassero e poi si coartassero gli intestini. In un altro ancora, in seguito ad una spondilite localizzata a livello della VII-IX vertebra dorsale, si osservarono movimenti tumultuarî e continui delle anse intestinali, aventi un decorso eccezionale, coincidente spesso colla esacerbazione dei dolori, accompagnati talora da diarree infrenabili, inappetenza e disturbi digestivi. Inoltre in alcuni casi di malattie spinali egli osservò risentimento del plesso celiaco, per cui si originavano delle crisi dolorose addominali a guisa di coliche.

In base a tali osservazioni il De Giovanni osserva che di molte anomalie funzionali del simpatico devonsi cercare le origini anche nella influenza del midollo spinale, e che i rami comunicanti del midollo stesso, che riuniscono l'asse spinale ed i gangli centrali del simpatico, si devono riguardare come altrettante vie per cui nello stato fisiologico, ed in quello patologico, si tramettono delle influenze dalle quali vengono governate in parte le azioni dei visceri toracici ed addominali.

Infine a tutti sono noti il vomito che si ha per tumori e lesioni cerebrali, ed i disturbi gastrici che si osservano nell'isteria e nella nevrastenia; ma finora manca assolutamente uno studio, il quale si proponga di scoprire se la localizzazione della lesione, specialmente per quanto riguarda il midollo spinale, abbia influenza sui fenomeni suddetti, non potendosi, per risolvere tale questione, utilizzare le ricerche fatte sulla tabe, essendochè in questa malattia le alterazioni sono troppo diffuse.

Noi col nostro studio ci proponiamo di colmare almeno in parte questa lacuna della patologia umana.

Cominciamo adunque dal vedere se in casi di lesioni ben circoscritte del sistema nervoso si possano avere anche nell'uomo alterazioni grossolane della mucosa gastrica, e specialmente l'*ulcus rotundum* dello stomaco. A tale proposito riportiamo qui alcune osservazioni nostre personali, facendo ad esse seguire brevi considerazioni.

Osservazione. — L... O... O... d'anni 12, entra all'ospedale il 5 agosto. Non si sa da quanto tempo soffra del gibbo, che ora ha pronunciatissimo, alla regione dorsale. Presentemente si nota una paraparesi flaccida, senza disturbi della sensibilità, del retto o della vescica. La stazione eretta è impossibile, ma nel letto l'infermo muove abbastanza bene le gambe e con forza discreta, non vi sono disturbi del retto o della vescica, nè disturbi trofici. Con sintomi di esaurimento generale morì il 17 novembre.

All'autopsia si riscontrò una spondilite cervicale dorsale e lombare con formazione di varî ascessi ossifluenti. Uno di questi era sotto i muscoli profondi del collo, un altro a doppia bisaccia, lungo tutte le vertebre dorsali nella loro faccia interna, un terzo lungo l'ileopsoas di sinistra.

Esisteva poi una pachimeningite caseosa, la quale esercitava una leggera compressione del midollo spinale, in corrispondenza del punto più basso del rigonfiamento cervicale, ed un'altra compressione del midollo dorsale inferiore fino a un centimetro sopra il rigonfiamento lombare. Il midollo in tali punti non presentava alterazioni necrotiche, nè corpi amilacei, sebbene fosse alquanto molle. Nell'emisfero cerebellare sinistro, nella parte anteriore del lobulo quadrato e del lobulo semilunare, le circonvoluzioni ed i solchi erano appiattiti per la presenza di due grossi tubercoli solitari. Un altro tubercolo solitario si trovava nella parte anteriore del corno posteriore del ventricolo laterale sinistro, ed era circondato da una capsula connettivale. Vi era lieve dilatazione dei ventricoli laterali.

Esistevano tubercoli caseosi nei reni.

Nella faccia anteriore dello stomaco, verso la medietà, si notavano due erosioni emorragiche, l'una lineare, detersa, della lunghezza di 1. 5 cm., l'altra anfrattuosa, lunga circa 2 cm., ricoperta da coaguli aderenti. Sulla faccia posteriore esistevano altre due erosioni simili alle precedenti, una lunga 3 cm., l'altra più grande, frastagliata, senza tubercoli sulla sierosa corrispondente. Le dette ulcerazioni erano limitate alla mucosa, e l'esame microscopico escluse la loro natura tubercolare, mettendo invece in rilievo che si trattava di ulcerazioni emorragiche superficiali.

Osservazione II. — S..... F....., d'anni 45. Da vario tempo soffre di dolore al rachide. Presentemente si nota paraplegia flaccida, abolizione dei riflessi rotulei ed anestesia dall'apofisi ensiforme in basso, ritenzione d'orina e stipsi. All'autopsia si trova: carie della quinta vertebra dorsale, con compressione del midollo, il quale, in corrispondenza della quinta vertebra, è rammollito, e compressione delle radici spinali corrispondenti; stomaco di grandezza normale con mucosa generalmente sana, ma qua e là presentante qualche lieve emorragia puntiforme.

Osservazione III. — A..... P....., di 20 anni, senza eredità degna di nota. Non sofferse mai di disturbi gastrici. Venti giorni prima del suo ingresso in clinica si presentarono improvvisamente disturbi della deambulazione, i quali in breve diedero luogo ad una paraplegia completa, con paralisi dei muscoli del ventre e del dorso, e ad una anestesia completa degli arti inferiori e del tronco, fino all'ombilico. Poi si ebbe diminuzione della sensibilità fino all'apofisi ensiforme, perdita dei riflessi patellari e cifosi dalla settima vertebra cervicale fino alla seconda dorsale, ritenzione di orina, priapismo, decubiti.

In seguito la paralisi, associata a dolore, si estese anche agli arti superiori, col carattere della paralisi radicolare inferiore sensitivo-motoria, fenomeno di

Dejerine Klumpke e reazione degenerativa. Infine la paralisi e l'anestesia si estesero anche al territorio innervato dalle radici del plesso brachiale superiore, comparvero fenomeni bulbari, in seguito ai quali il malato morì.

All'autopsia si trovò il cervello sano. Le apofisi spinose dalla III vertebra cervicale fino alla III dorsale erano avvolte da una massa neoplasica, la quale avvolgeva anche le radici spinali, ed, attraverso i fori intervertebrali, penetrava nel canale vertebrale. I corpi della VII vertebra cervicale e I dorsale erano distrutti dal tumore, il quale aderiva alla dura, e nello speco vertebrale si estendeva dalla III vertebra cervicale alla I dorsale. La pia, un po' iniettata, aderiva alla dura, ed in corrispondenza delle masse di tumore il midollo cervicale inferiore era compresso, e non lasciava più ben riconoscere la sua struttura normale, avendo assunto un aspetto fibroso, che si notava anche nelle corrispondenti radici spinali.

Microscopicamente si notò che nel midollo spinale, in corrispondenza del tumore, gli elementi nervosi erano quasi scomparsi, e le meningi erano enormemente ispessite. Nelle corrispondenti radici anteriori e posteriori si aveva la degenerazione Walleriana.

Gli organi toracici erano normali, quelli addominali molto iperemici. Nella piccola curvatura dello stomaco si trovò un'ulcera rotonda, della grandezza di un centesimo con margini tagliati a scalino, con fondo deterso, nella quale l'esame microscopico dimostrò i caratteri dell'*ulcus rotundum ventriculi*, ed escluse l'eventuale sua natura cancerosa.

Il tumore spinale all'esame microscopico dimostrò la struttura sarcomatosa.

Osservazione IV. — M..... L....., donna di 48 anni. Non ha eredità degna di nota. Da bambina ebbe reumatismo articolare acuto, ed a 43 anni una endocardite (?). A 46 anni improvvisamente, senza perdita di coscienza, fu presa da senso di malessere e svenimento, e senza convulsioni, nè vomito, perdette la sensibilità al braccio, e poi alla gamba destra, che a mano a mano divennero paralitici. Aveva anche impossibilità di far cenni, o di parlare. Il giorno dopo poteva parlare abbastanza bene, ma con fatica, e l'emiplegia nei giorni seguenti a mano a mano risolvette, sebbene non completamente, lasciando all'inferma una iperestesia dolorosa del lato paretico. Più tardi in questo lato si presentarono movimenti atetosici, e leggera contrattura. A 48 anni si suicidò.

All'autopsia si riscontrò una cista apoplettica della lunghezza di un dito trasverso, che occupava la parte dorsale del nucleo esterno del talamo sinistro, ed una parte del pulvinar, e penetrava, lateralmente al pulvinar, per 1 mm. nella parte più posteriore della capaula interna. Il cuore era fortemente ipertrofico, l'aorta sclerotica. Lo stomaco, molto disteso, presentava verso la sua metà una strozzatura; per cui aveva la forma di un orologio a polvere. La mucosa però era normale.

Il fegato non si presentava deformato.

Nei primi due casi non possiamo con sicurezza affermare che le erosioni emorragiche dello stomaco fossero in dipendenza della lesione spinale, potendosi anche dare che, essendo di data recente, si dovessero mettere piuttosto in relazione colla cachessia degli infermi, e nel primo caso anche coi tubercoli solitari del cervello e del cervelletto; così pure la rarità del reperto dei casi III e IV fa pensare ad una pura coincidenza dei due processi morbosi, sebbene, specialmente nel primo, i caratteri dell'ulcera gastrica e la sua età non ci autorizzino ad escludere la sua eventuale dipendenza dalla lesione spinale. Ma noi abbiamo riferito queste osservazioni, perchè trattandosi di uno studio ancora nel suo inizio è bene mettere in rilievo anche i casi dubbî, i quali da ulteriori ricerche potranno venire confermati o smentiti.

Riassumendo, diremo che una tipica ulcera gastrica fu da noi osservata solo in un caso di sarcoma della VII vertebra cervicale, e I dorsale, con diffusione

del processo nell'interno dello speco vertebrale fino alla III vertebra dorsale, con compressione del midollo e degenerazione delle radici corrispondenti. Invece in un caso di spondilite cervicale e lombare, con pachimeningite caseosa e compressione del midollo, localizzata, sia subito sotto il rigonfiamento cervicale, sia nel midollo cervicale inferiore, si avevano semplici erosioni emorragiche della faccia anteriore e posteriore dello stomaco, e tali erosioni si riscontrarono anche in un caso di compressione del midollo per carie della V vertebra dorsale. Infine in un caso di cisti apoplettica del talamo sinistro riscontrammo uno stomaco a clessidra.

Le nostre osservazioni sono certamente poco numerose; ma possono acquistare importanza solo se si riflette che esse furono da noi raccolte in un tempo relativamente breve, e che per il nostro scopo non potemmo utilizzare i reperti necroscopici più antichi, perchè in essi per lo più l'esame dello stomaco era stato trascurato.

Lasciando ad ulteriori studi lo stabilire se nei casi sopra riferiti le lesioni gastriche si dovessero riguardare come fortuite coincidenze, o se si potessero, tutte od in parte, mettere in relazione colle alterazioni del sistema nervoso, passiamo a vedere se lesioni organiche circoscritte del sistema nervoso possano determinare disturbi gastrici di una certa entità, sia subbiettivi, sia obbiettivi. Tali studi potranno servire di complemento a quelli del De Giovanni, i quali, sebbene riguardino piuttosto i disturbi enterici, pur nondimeno ci additano l'importanza che nella patologia di tutto il tubo gastro-enterico possono avere le affezioni del midollo spinale.

Osservazione V. — G..... A....., d'anni 24, entra in Clinica il 3 gennaio 1905. Nulla di notevole dal lato ereditario. Nel maggio 1897 (8 anni fa) fu preso da cefalea diffusa a tutto il capo, alla quale dopo qualche giorno si aggiunse inappetenza e vomito alimentare, che si presentava 1-2 ore dopo i pasti, ma che non si accompagnava ad ematemesi, nè a dolori gastrici, nè a pirosi. Solo dopo mangiato il malato avvertiva un senso di pesantezza allo stomaco, che cessava solo dopo aver vomitato. Con dieta di latte, uova e brodi tali disturbi gastrici, dopo circa due mesi, cessarono; persisteva però la cefalea. Nel settembre dello stesso anno si ripresentarono i disturbi gastrici; i quali anche questa volta guarirono colla dieta liquida, per poi ricomparire per un altro mese nel gennaio 1898. Fu di nuovo sottoposto alla dieta liquida, ed all'uso dei sali di Karlsbad, ed ebbe presto un nuovo miglioramento, ma ricadde dal luglio fino al 15 settembre 1898, nel qual tempo alla cefalea, all'anoressia ed al vomito si aggiunse senso di pirosi dopo mangiato, e vomito mattutino. Fu all'ospedale di Santo Spirito dal 15 al 25 ottobre, e ne uscì migliorato; ma poi i disturbi si ripresentarono dal 1° novembre fino al 28 dicembre, ed in questo tempo, essendo stato ricoverato di nuovo all'ospedale, fu giudicato affetto da nevrastenia gastrica. Colle doccie generali, colle lavande gastriche e coll'elettricità in due mesi guarì, e stette bene fino al febbraio 1900, quando si ripresentarono i sintomi gastrici, che lo tormentarono fino al luglio 1901. Solo in questo tempo comparve offuscamento della vista, diplopia e stanchezza generale.

Nel novembre 1901 si aveva paresi dei due abducenti, specie di quello di destra, nistagmo orizzontale, palpebre leggermente abbassate, ipotonia lieve del facciale di destra, lieve tremore della lingua, lentezza nei movimenti del collo, i quali accentuavano la cefalea. Negli arti superiori lieve tremore in posizione di chi giura, specie a destra, nulla negli arti inferiori. Non atassia. Pupilla destra maggiore della sinistra, ma riflessi pupillari normali. Riflessi tendinei esagerati, superficiali deboli. Non sintomo del Romberg, non disturbi della deambulazione. Sensi specifici normali, solo un po' diminuito il *visus* a sinistra. Il malato aveva

transitorio intormentimento della metà sinistra della faccia, con ipoalgesia. All'esame oftalmoscopico si notava papilla da stasi bilaterale. Nel febbraio 1902 comparve leggero grado d'incertezza nel camminare. In quel tempo il malato aveva eruttazioni acide continue, ma più moleste dopo l'ingestione dei cibi, e spesso alla mattina si presentava un vomito liquido, vischioso, giallo-verdastro, schiumoso, in quantità di 50-100 300 cmc. il quale talora dava la reazione del Gunzburg tal'altra no, e che presentava un'acidità di 1. 68 °/₀₀, con un contenuto di HCl libero di 1 °/₀₀. Appena il malato ingeriva un po' di cibo subito veniva preso da senso di pesantezza all'epigastrio, al quale seguivano eruttazioni acide; non aveva però vomito alimentare, nè vero dolore gastrico. Una sol volta il vomito mattutino, emesso in quantità di 80 cmc., aveva l'aspetto biancastro del bianco d'uovo e conteneva tracce di sangue.

Esisteva inappetenza, e la lingua era impatinata alla base, arrossata alla punta.

La defecazione in generale era normale, solo raramente si aveva stipsi.

Nel gennaio 1905 la cefalea era molto molesta, ed ai sintomi suddetti si aggiunsero scosse tonico-cloniche degli arti di destra, che il malato sentiva intorpiditi. Persistevano le nausee, ed i conati al vomito. Vi era paresi dell'arto superiore ed inferiore destro, con ipotrofia ed andatura barcollante.

La paresi si andò accentuando, e con sintomi bulbari il malato morì il 16 febbraio 1905.

All'autopsia lo stomaco e l'intestino furono trovati normali. Aperta la scatola cranica si trovò la dura tesa, e la pia povera di sangue. Nella convessità non si rinvennero alterazioni: invece il pavimento del III ventricolo era assottigliato e sporgente e l'*infundibulum* ripiegandosi col pavimento in avanti comprimeva il chiasma. Tra il midollo allungato ed il cervelletto esisteva un grosso tumore, il quale comprimeva il piano bulbare, e si estendeva maggiormente a destra, dove sollevava il X e XII nervo cranico, ed in parte anche il VII e VIII.

Facendo i tagli di Flechsig si trovò una modica dilatazione dei ventricoli laterali, e si vide il tumore, grosso come un uovo, in rapporto colla metà destra superiore del midollo allungato e coll'emisfero destro del cervelletto, il quale era atrofizzato e completamente mancante di sostanza grigia nella sua parte inferiore. Tale tumore nel bulbo comprimeva a destra leggermente la piramide, un po' più l'oliva, ed al disopra di questa distruggeva addirittura il midollo.

Il tumore, che sembrava nascere dalla sostanza sotto ependimaria del IV ventricolo era di colorito grigio splendente, con chiazze ocracee e nel mezzo presentava una cavità emorragica.

Microscopicamente dimostrò struttura gliomatosa.

Nel caso soprariferito si potrà obbiettare che, trattandosi di un tumore cerebrale, il vomito era una evenienza banale. Ma così non è; e noi insistiamo su questa osservazione, appunto perchè essa dimostra come in casi di glioma del IV ventricolo i disturbi gastrici possano da soli, per ben *quattro anni* dominare il quadro morboso, in modo da far credere ad una semplice nevrosi gastrica. Inoltre, contrariamente a quanto accade nei tumori cerebrali, il vomito nel nostro caso eccezionalmente era mattutino; ma in generale si presentava dopo l'ingestione dei cibi, e si associava ad anoressia forte, a senso di pirosi e di pesantezza alla regione gastrica, a lingua impatinata e ad eruttazioni acide continue, ma più forti dopo l'ingestione dei cibi, fenomeni tutti che non sogliono accompagnare il semplice vomito cerebrale; ed inoltre tali disturbi cessavano costantemente quando il malato veniva sottoposto a dieta liquida, ed all'uso dei sali di Karlsbad. Interessante è poi anche che tali disturbi gastrici duravano uno o due mesi, poi cessavano completamente, tanto che il malato riprendeva le sue occupazioni ritenendosi perfettamente guarito, e poi, dopo qualche mese, si

ripresentavano colle stesse modalità di prima, senza mai associarsi ad altri sintomi cerebrali o bulbari.

Infine il vomito mattutino non era costituito da residui alimentari o da saliva, ma da vero succo gastrico, il quale veniva emesso in quantità di 50-300 cmc, con un'acidità di 1.68 ed un contenuto di acido cloridrico libero di circa 1 $^0/_{00}$. Si trattava adunque di una vera gastrosuccorrea, ed anche da questo lato i disturbi accusati dal malato differivano in modo notevole da quelli che si osservano nei tumori dei centri nervosi.

Il caso quindi ci pare degno della massima attenzione, potendosi supporre che la sindrome gastrica fosse dovuta ad irritazione del vago alla sua origine bulbare, nel qual caso essa potrebbe venir utilizzata per la diagnosi precoce dei tumori del IV ventricolo, nei quali, come ben si sa, la sintomalogia nell'inizio, e talora per lungo tempo, è molto scarsa.

Ma oltre a queste osservazioni noi ne facemmo altre per studiare il chimismo gastrico in alcuni infermi affetti da lesioni a varia altezza del midollo spinale. Ricerche di questo genere non sono state ancora istituite da altri, e di esse diamo qui il quadro riassuntivo (vedi tabella II).

Per ogni osservazione le ricerche furono ripetute varie volte; ma noi qui daremo solo la media delle determinazioni fatte.

Fatta eccezione per l'ultimo caso, nessuno degli altri riferiti nella tabella II aveva febbre, cistite, decubiti od altri stati morbosi che, all'infuori della malattia nervosa, potessero infiuire sul chimismo gastrico.

Notevole è il fatto che nonostante l'alterazione, talora anche grave, di esso, solo due malati presentarono corrispondenti disturbi subbiettivi. Infatti nel caso V ad una forte ipercloridria e lieve gastrectasia nei primi tempi era associato il vomito, il quale avveniva verso le 7-8 di sera, era abbondante e preceduto da forte dolore al rachide tra la VI-VIII apofisi. spinosa. Però al momento delle nostre ricerche la digestione si compiva bene, ed il malato solo raramente aveva senso di acidità. Nel caso VI si aveva invece ipocloridria e talora al mattino compariva il vomito, ma solo quando i dolori, dovuti alla compressione della VIII e IX radice spinale, erano più intensi.

In due casi (X e XII) abbiamo osservato discreta gastrectasia, ed ambedue erano affetti da ipercloridria. Tale gastrectasia, che non era dovuta a stenosi pilorica, nè a catarro gastrico cronico, nè ad alcun'altra delle cause più comuni, si potrebbe mettere in relazione con uno spasmo pilorico, dovuto sia all'ipercloridria, sia alla lesione spinale stessa, ricordando che nel caso di gastrectasia del Kausch la lesione del midollo era presso a poco allo stesso livello che nei casi nostri, e che, se si ammette coll'Ebstein che per compressione del midollo si possa avere l'incontinenza del piloro, si potrà anche ammettere che in altri casi di malattie midollari si possa avere invece lo spasmo. Data però la scarsità delle nostre osservazioni non osiamo ancora pronunciarci in modo assoluto in proposito, e per questa stessa ragione non saremo molto recisi nelle conclusioni riguardanti il chimismo gastrico di questi infermi, sebbene le ricerche fatte possano parere molto suggestive.

TABELLA

	Acidità totale	HCl libero	HCl totale	Acido lattico
VI - F... A..., di anni 40. Carie della V e VI vertebra cervicale, con compressione delle corrispondenti radici del lato sinistro. Paresi del braccio sinistro.	1.1315	Tracce minime	0.803	Discreta quantità
VII - F... G..., di anni 44. Tumore della III e IV vertebra dorsale, con compressione del midollo. Paraparesi spastica e ipoestesia dalla linea trasversa mammillare fino in basso.	1.843	0.930	1.663	Tracce
VIII - G... A..., di anni 28. Carie della V-VII vertebra dorsale, con compressione del midollo. Paraplegia spastica e ipoestesia dalla linea trasversa ombelicale in basso.	1.642	0.547	1.737	Assente
IX - T... B..., di anni 16. Carie vertebrale, con compressione del V-VII segmento dorsale del midollo. Paraplegia flaccida. Ipoestesia dalla linea trasversa ombelicale in basso. Disturbi della minzione.	0.803	0.130	1.034	Tracce
X - D... G..., di anni 67. Meningo-mielite dorsale sifilitica in corrispondenza del VII-IX segmento dorsale. Paraparesi spastica. Dolori a cintura a livello delle papille mammarie. Vivi disturbi della vescica e del retto.	2.960	1.054	2.668	Assente
XI - T.... G..., di anni 53. Carie della VIII-IX vertebra dorsale, con irritazione delle corrispondenti radici di destra ed un po' meno di quelle di sinistra.	0.2555	Assente	0.2082	Tracce
XII - S... M..., di anni 43. Frattura della colonna vertebrale, con compressione del midollo ed ematomielia in corrispondenza della VIII-X vertebra dorsale. Paraplegia spastica. Dissociazione della sensibilità.	3.139	1.418	2.929	Id.
XIII - B... A..., di anni 32. Nefrite cronica parenchimatosa. Sarcoma della I e II vertebra lombare e XII dorsale paraparesi flaccida; disturbi della sensibilità degli arti inferiori. Paresi vescicale.	1.478	Tracce	1.433	Assente

N. II.

Fermento lab.	Pepsina	Aspetto del filtrato	Colorito assunto dal filtrato trattato colla soluzione di Lugol	Assorbimento	Motilità dello stomaco	Esame microscopico del pasto di Ewald, un'ora dopo ingerito	Volume dello stomaco
Ottimo	Debole	Limpido giallastro	Violetto leggermente rosso	Buono	Buona	Molto detritus e molti granuli di amido con striatura poco visibile o scomparsa	Normale.
Id.	Buona	Giallo torbido	Viola rossiccio	Id.	Id.	Detritus con granuli d'amido in generale senza striatura	Id.
Buono	Debole	Id.	Non cambia colore	..	..	Abbondante detrito e granuli d'amido in generale senza striatura	Id.
Id.	Id.	Paglierino torbido	Non muta colore	Buono	..	Detritus e granuli d'amido ben conservati	
Ottimo	Buona	Giallastro un po' torbido	..	..	Scarsa	...	Ectasico (ectasia di medio grado)
Id.	Scarsa	Giallo citrino	Rosa violaceo	..	Buona	...	Normale.
Buono	Buona	Paglierino	Viola rossastro	Diminuito	Un po' diminuita	Detritus e granuli d'amido in generale senza striatura	Ectasia di grado medio.
Ottimo	Debole	Giallastro torbido	..	..	Buona	Abbondante detrito e granuli d'amido con striatura in generale scomparsa	Normale.

Il nostro allievo Laurenti si sta ora occupando di estendere questi studî su tutti i malati di affezioni midollari, che cadranno sotto la nostra osservazione, e da essi vedremo se riceveranno conferma i risultati sopra esposti e quelli che ora esporremo.

Per quel che riguarda i dati riferentisi al dosaggio della pepsina, diremo subito che ad essi non possiamo attribuire grande valore, perchè, per errore del nostro inserviente, il termostato fu tenuto a 35°-37° invece che a 39°, e quanto al comportamento dell'ac. lattico, della digestione degli amilacei nel pasto di Ewald e dell'assorbimento dello stomaco non si ebbero alterazioni che possano avere importanza per l'argomento del quale ora ci occupiamo. Invece per quel che riguarda l'acidità totale, l'ac. cloridrico libero e quello totale, risulta dalle nostre ricerche che in due infermi (X e XII) si ebbe una iperacidità ed ipercloridria piuttosto notevole ed in un altro (XI) una rilevantissima ipoacidità. In tutti gli altri le cifre ottenute si possono far rientrare nelle medie comuni. Ora nei tre malati con forte alterazione della secrezione gastrica la lesione era localizzata in questo modo: in uno tra la VI-VIII, in un altro tra la VIII-IX, nel terzo tra la VIII-X vertebra dorsale, mentre in tutti gli altri la lesione era o superiore od inferiore a questo tratto di midollo. Se ora si riflette che nei nostri cani l'iperacidità compariva quando si ledevano le radici spinali comprese fra il V ed il IX segmento dorsale, si è tratti a pensare che anche il fatto riscontrato nei nostri infermi possa non essere casuale; ma possa invece essere messo in relazione colla lesione del midollo e delle sue radici.

Vero è che nei casi VIII e IX, in cui la lesione era a livello della V e VII vertebra dorsale, non si ebbero alterazioni del chimismo gastrico, ma qui giova osservare che in essi la sede della lesione era superiore a quella dei casi suddetti, che nell'uomo l'origine del grande splancnico potrebbe essere un po' inferiore a quella che si ha nei cani, e che non è facile dire in ogni singolo caso quanto profondamente siano lese le radici e le cellule da cui origina il simpatico.

Il fatto poi che, mentre nei casi X e XII si ebbe iperacidità, invece nell' XI si osservò forte ipoacidità, si potrebbe spiegare riflettendo che in quest'ultimo le radici davano segni di irritazione, mentre negli altri esse erano profondamente lese. Naturalmente qui noi ci troviamo nel campo delle ipotesi, ed appunto per ciò, e per la scarsità delle osservazioni, non vogliamo trarre alcuna conclusione assoluta, bastandoci di aver richiamata l'attenzione sopra un fatto, l'importanza del quale, se verrà confermato, a nessuno può certo sfuggire.

Non bisogna infatti trascurare in tali ricerche alcuni fattori, che, oltre alla lesione spinale, possono influire sul chimismo gastrico, quali sono p. e. l'ipereccitazione nervosa che i fenomeni dolorifici e la malattia stessa posson determinare negli infermi, l'azione che la causa produttrice della lesione spinale può esercitare sul metabolismo organico e sugli organi digestivi, specialmente se essa consiste in tubercolosi od in neoplasie, ed infine l'azione che sul chimismo gastrico possono esercitare malattie organiche concomitanti di altri organi.

A quest'ultima evenienza sarà facile ovviare, escludendo tali casi dalle eventuali ricerche, e naturalmente, moltiplicando il numero delle osservazioni, verrà

molto a diminuire anche l'importanza degli altri fattori, considerando che essi rimarranno sempre gli stessi qualunque possa essere il livello della lesione midollare o radicolare.

Conclusioni

Ledendo bilateralmente e simultaneamente nei cani le radici spinali anteriori e posteriori, comprese tra il IV e l'VIII o tra il V ed il IX segmento dorsale, avemmo per risultato costante un aumento dell'acidità del succo gastrico, il quale fu maggiore col vitto carneo assoluto o col vitto misto, e che raggiunse anche il 2 ‰. Tale aumento di acidità è dovuto in massima parte all'ac. cloridrico combinato, in minor grado all'ac. cloridrico libero. Non si osservano invece alterazioni nel comportamento dell'ac. lattico, del fermento lab, della pepsina e della motilità dello stomaco.

Contemporaneamente all'alterato chimismo abbiamo veduto prodursi nello stomaco piccole necrosi ed erosioni emorragiche superficiali della mucosa, prevalenti verso il piloro: eccezionalmente emorragie circolari piloriche della grandezza di due centesimi, situate tra la mucosa e la sottomucosa.

Verosimilmente queste alterazioni sono dovute a lesione delle fibre di origine del grande splancnico, alle quali perciò si deve attribuire un'influenza sul trofismo e sulla secrezione dello stomaco. Il nostro lavoro porta dunque un contributo del tutto nuovo alla fisio-patologia dello stomaco.

Passando poi alla patologia umana, riportammo quattro osservazioni di lesioni dei centri nervosi con alterazioni anatomiche varie della parete dello stomaco. In due di essi si trattava di carie vertebrale con compressione del midollo, e la lesione gastrica consisteva in semplici erosioni emorragiche; nel terzo invece esisteva una vera ulcera rotonda e la lesione spinale era dovuta a sarcoma della VII vertebra cervicale e I dorsale, e consecutiva compressione del midollo; nel quarto esisteva uno stomaco a clessidra e l'inferma era affetta da cisti apoplettica del talamo ottico di sinistra. Naturalmente non è facile escludere in questi casi la supposizione di una fortuita coincidenza di tali lesioni, e noi stessi non ci crediamo autorizzati a pronunciarci in proposito. Tali constatazioni però devono indurre i colleghi dell'anatomia patologica a non trascurare d'ora innanzi l'esame dello stomaco nei neuropatici, per vedere se e quali lesioni possano in essi riscontrarsi.

Noi poi riferimmo diffusamente il caso di un glioma del pavimento del IV ventricolo, nel quale per ben quattro anni si ebbero solamente sintomi rilevanti a carico dello stomaco, i quali ogni tre mesi si presentavano per un periodo di 30-60 giorni e che avevano tale comportamento da essere ritenuti come l'espressione di una nevrosi gastrica o di una gastrosuccorrea.

Per interpretare tale sindrome gastrica, estremamente rara, che ben si distingueva da quella che si può avere negli ordinari tumori cerebrali, e nella quale all'autopsia non si riscontrò alcuna alterazione dello stomaco, noi affacciamo l'ipotesi che il glioma nei suoi primi tempi irritasse il vago alla sua origine. Tale sindrome gastrica può quindi essere importante per la diagnosi precoce dei

tumori del pavimento del IV ventricolo, nei quali, com'è noto, la sintomatologia in principio può esser molto scarsa.

Infine noi facemmo delle ricerche complete sul chimismo e sulla motilità gastrica in un certo numero di malati affetti da lesioni a varie altezze e per lo più trasversali del midollo spinale, e da esse risultò che il chimismo si mostrò alterato solo in quei casi in cui la lesione faceva centro tra la VIII e la IX vertebra dorsale. In uno di questi ultimi casi, in cui si aveva solo irritazione delle radici corrispondenti, si ebbe forte ipoacidità; negli altri due, in cui la lesione era profonda, si riscontrò invece notevole ipercloridria non solo, ma anche modica gastrectasia. Però i sintomi subbiettivi dell'alterato chimismo o dell'alterata motilità non furono costanti neanche nei casi con alterato chimismo, essendosi verificati solo due volte. In tutti gli altri casi, in cui la lesione era superiore od inferiore ai punti suddetti, non riscontrammo alterazioni della funzione gastrica.

Questi risultati ci fanno pensare che anche nell'uomo, quando siano lese le cellule od i rami comunicanti corrispondenti al grande splancnico, si possano avere alterazioni del chimismo non solo, ma anche della motilità dello stomaco. Le nostre osservazioni non sono però ancora tanto numerose da autorizzarci ad uscire per ora dal campo di una semplice ipotesi.

BIBLIOGRAFIA.

Ricerche sperimentali.

Ebstein, Arch. f. exper. Path. 1874.
Brown Séquard, Progrès méd. 1897.
Albertoni, Lo Sperimentale. 1878. XLII.
Schiff, *Lezioni sulla fisiologia del sistema nervoso*. Firenze, 1855.
Ewald, *Clinica delle malattie della digestione*. Milano. 1889.
Lorenzi, Rassegna di scienze mediche. Modena. 1893.
Saitta, Gazzetta degli Ospedali. 1901.
Dalla Vedova, Archivio ed Atti della Soc. ital. di chirurgia. 1901.
Talma, Münch. med. Woch. 1901.
Ijzeren, Weekblad van Let. Nederl. Fijdschrift voor Geneeskunde. 1901.
Ducceschi, Archivio per le scienze mediche. 1897.
Morat et Doyon, Traité de physiol. 1902.
Talma, Zeitschr. f. klin. Med. 1890.
Lustig, Arch. per le scienze mediche 1891, e Lo Sperimentale. 1891.
Oddi, Lo Sperimentale, 1891.
Contejean, *Contrib. à l'étude de la physiol. de l'estomac*. Thèse de Paris. 1892.
Lewin u. Boer, Deut. med. Woch. 1894.
Westphalen, St. Petersb. med. Woch. 1902.
Marrassini, Arch. per le scienze mediche. 1903.
Bonome, Arch. per le scienze mediche, 1892.
Gaglio, Arch. per le scienze mediche. 1902.

Ricerche cliniche.

Charcot, *Leçons sur les maladies du système nerveux*. Paris. 1874, e Soc. de biologie. 1869.
Dubois, *Étude sur quelques points de l'histoire de l'ataxie locomotrice*. Paris. 1868.
De Giovanni, Patologia del simpatico, seconda edizione. Milano 1896.
Mazzotti, Bull. scienze med. di Bologna. 1881.
Alessi e Pieri, La Clinica medica italiana. 1905.
Ebstein, Deut. Arch. f. klin. Med. 1880.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

Contributo allo studio della medicazione fosforata con i preparati organici di fosforo

per il dott. PIETRO GALLENGA, aiuto, docente di patologia speciale medica.

(*Continuazione e fine. V. fasc. 3*).

Devo fare, prima di esporre i risultati particolareggiati, alcune osservazioni riguardo alla somministrazione del protylin. Molti consigliano di somministrarlo mescolato con le minestre o con le vivande. Questa forma non a tutti riesce gradevole, specie per il bromo- e ferriprotylin; quindi o si somministrino i tabloidi che sono di uso facilissimo e molto comodo, o altrimenti, disponendo della polvere, si facciano dei *cachets* da prendersi prima o durante il pasto. Nessuno dei miei malati ha mai accusato disturbi di sorta nè a carico dello stomaco nè a carico dell'intestino durante la cura col protylin o coi suoi preparati, neanche nei primi tempi di essa. Alcuni in cui lo stato di deperimento organico era tale da non poter nè con questa cura nè con altre essere completamente e presto domabile, hanno adottato l'uso del protylin come coefficiente abituale dell'alimentazione per vari mesi a dosi refratte e ne trassero vantaggio subbiettivo notevole e nessun inconveniente.

Alcuni osservatori hanno fatto ricerche su malati condannati a prossima ed inevitabile fine per neoplasmi: io non ho creduto serio sperimentare in casi simili. Le mie ricerche si sono limitate a casi in cui la indicazione della cura fosforata era netta e sicura. Però noi sappiamo come non sempre la cura fosforata dia i risultati brillanti che fanno sperare per i felici effetti che talvolta se ne ricavano. La cosa più importante è quindi poter disporre di un preparato assimilabile e privo di inconvenienti: i suoi beneficii saranno poi variabili da caso a caso, pur essendo in gran parte in dipendenza dalle condizioni suddette.

CATEGORIA PRIMA.

CASO I. — E.... A...., di anni 52 (clientela privata). Da circa un anno è sofferente di grave depressione nervosa, con inappetenza e attacchi di ipocondria. Le condizioni generali sono molto scadute, è dimagrata e anemizzata. Soffre di stitichezza e accusa un dolore incostante in corrispondenza dell'ipocondrio destro di intensità molto variabile. L'esame ripetuto dei vari organi non ha fatto rilevare fatti subbiettivi a carico di essi. L'esame del sangue ha dato: globuli rossi 4,100,000, globuli bianchi 8400, Hb. 72. Dopo varie cure prolungate per pa-

recchi mesi con poco vantaggio tanto nei fenomeni subbiettivi (debolezza generale, ipocondria, inappetenza) come su quelli obbiettivi (stipsi, anemia, stato di nutrizione) si inizia la cura col protylin. Questa viene prolungata per 4-5 mesi, con interruzioni più o meno lunghe, a dosi da 2 a 4 gm. al giorno. L'inferma lo sopporta bene, dice di avvantaggiarsene per la sensazione di debolezza e di depressione, e anche l'appetito ne migliora. Il sangue riesaminato ha dato: globuli rossi 4,800,000, globuli bianchi 8200, Hb. 85. La nutrizione generale è anch'essa migliorata in modo evidente. Le funzioni intestinali sono più facili. I fenomeni nervosi però, sopratutto quelli psichici depressivi e la dolorabilità dell'ipocondrio destro, permangono ancora dopo 20 mesi dal loro inizio e dopo 8 mesi dall'inizio della cura col protylin.

Caso II. — Signorina P.... (clientela privata) di anni 28. Ha sofferto di ulcera gastrica, con ripetute melene, gastralgie, vomito. Dopo 4 mesi di cura medica rigorosa contro l'ulcera gastrica i fenomeni a carico dello stomaco e le melene sono completamente cessati. Però lo stato generale è molto deperito, specie per il lungo periodo (8 settimane) di cura lattea: l'inferma è anemizzata e dimagrata, si sente molto debole, ogni piccolo lavoro la stanca, è irritabile, irrequieta. All'alimentazione più corroborante si unisce la somministrazione del protylin con i pasti, a dosi di 6 gm. *pro die* in tre volte. Il medicamento è sopportato benissimo senza il minimo disturbo digestivo. La cura viene fatta per 2 periodi di un mese ciascuno con 2 settimane di intervallo. I beneficii di questo trattamento sono spiccati: la nutrizione è molto migliorata (aumento kg 3.200 di peso in due mesi), il colorito anemico della cute delle mucose è migliorato, la digestione gastrointestinale si effettua bene, l'inferma si sente molto più forte, più tranquilla, dorme meglio. Sopporta una alimentazione più abbondante e nutriente. E' da notare che in questo caso la somministrazione di altri preparati di fosforo per via ipodermica era controindicata, perchè la signorina aveva una spiccata intolleranza per qualsiasi iniezione ipodermica, a ciascuna delle quali seguiva vomito. Questo fatto preesistente già da vario tempo fu da me controllato durante la cura. Il protylin venne sempre somministrato in polvere mescolato con gli alimenti. Questo caso mostra con evidenza la facile digeribilità e l'innocuità del protylin sul tubo digerente.

Caso III. — Signora L..... (clientela privata). Sofferente da molti anni di disturbi intestinali sotto forma di attacchi periodici di diarrea con dolori addominali, specialmente in seguito a certi dati cibi. Avverte anche disturbi nervosi: ronzii agli orecchi, senso di calore alla faccia, debolezza generale, irrequietezza. E' molto dimagrata e anemizzata negli ultimi mesi. L'esame della funzionalità gastrica fa rilevare i segni di una completa achylia. L'esame del sangue dà: globuli rossi 3,900,000, globuli bianchi 7200, Hb. 65. Si inizia una cura complessa dietetica, fisica e medicamentosa. Migliorate le condizioni del tubo digerente si inizia anche la somministrazione del protylin in dose di 4 gm. al giorno. Si continua questa cura per circa 2 mesi. Durante tutto il periodo di cura l'inferma è ancora presa da qualche attacco di diarrea, con dolori però sempre più brevi e leggeri. Lo stato generale migliora notevolmente. Dopo 3 mesi il peso è aumentato di kg. 4.700. Il sangue dà: globuli rossi 4,500,000, globuli bianchi 7500, Hb. 80.

L'achylia sussiste invariata, però l'alimentazione è tollerata bene, l'appetito aumentato e le condizioni subbiettive dell'inferma molto migliorate. Si prescrive un regime dietetico costante e un sistema curativo da proseguire.

Caso IV. — Z... P... (clientela privata), di anni 50. Ha sofferto di varie malattie (calcolosi epatica a cui seguì empiema della cistifellea che necessitò l'intervento operativo; polmonite crupale) e ha avuto numerose gravidanze. In seguito a queste cause lo stato generale si alterò molto. L'inferma divenne debole, dimagrò moltissimo e si fecero più persistenti e intense le emicranie di cui già prima soffriva spesso. Tentò varie cure con risultati instabili. Nella primavera del 1904, nella convalescenza della polmonite, cominciò a fare uso, dietro mio

consiglio, del protylin. Però non lo continuò durante tutto questo tempo, ma a vari periodi, prendendone in tutto circa 10 pacchetti (250 gm.). A questo si unì una cura dietetica ed igienica adatta. Il miglioramento si stabilì molto lentamente e tardò molti mesi. Però ha sopportato sempre bene il medicamento. Ora dal principio dell'inverno ultimo si è stabilito un evidente miglioramento generale della nutrizione e delle forze. Soffre ancora sempre di emicranie, ma si sono fatte meno dolorose e più brevi. Mangia con più appetito, sebbene le funzioni gastriche siano sempre molto delicate e bastino lievissimi disordini dietetici per causare senso di peso e di malessere allo stomaco. Continua ancora a fare uso del protylin, in modo non molto regolare, ma volentieri, poichè se ne trova soddisfatta e crede di attribuire, in parte, ad esso il miglioramento della sua salute.

Caso V. — A... A... (clientela privata), di anni 26. Due anni fa sofferse di fenomeni dipendenti da atonia gastro-intestinale, con ipercloridria e leggera dilatazione di stomaco. In tale occasione cominciò ad avvertire spiccatissima anoressia e dimagramento notevole, accompagnati a sintomi neurastenici. In seguito ad opportune cure migliorarono e scomparvero poi i fatti gastro-intestinali e lo stato generale si risollevò di molto. Però l'appetito non ritornò più come prima.

Due mesi fa tornò a consultarmi perchè si era di nuovo accentuata l'anoressia e i sintomi neurastenici (facile stanchezza, peso alla nuca, insonnia), sebbene non avvertisse il minimo disturbo a carico delle funzioni gastro-intestinali. Il peso era di nuovo diminuito di 2 chilogrammi. Un esame accurato fece escludere qualunque lesione organica, specie dell'apparato respiratorio. Prescrivo una cura dietetica e l'uso del protylin ad alte dosi di 6 grammi al giorno con qualche pratica idroterapica adatta. Dopo un mese rivedo il malato che mi annunzia molto lietamente, come l'appetito sia ora vivace e aumentata molto l'introduzione dei cibi. Lo stato generale, in conseguenza, è molto migliore, i sintomi neurastenici quasi scomparsi e il peso corporeo aumentato di kg. 1.500. Continua a prendere regolarmente 6 gm. di protylin al giorno.

Caso VI. — R... A... (Clinica medica), di anni 24. Ha sofferto di pleurite essudativa un anno e mezzo fa. Ora ha sintomi di lieve compressione spinale, e l'esame obbiettivo fa rilevare una spondilite con leggero gibbo angolare, in corrispondenza della quarta vertebra dorsale. Molto anemizzato, condizioni generali molto deperite, segni di infiltrazione a carico dell'apice del polmone destro. Ha poco appetito. È depresso e scoraggiato.

S'inizia la cura dietetica ed igienica con riposo a letto e applicazione di un busto amidato. Rimane degente in Clinica per circa 2 mesi, durante i quali prese regolarmente 4 gm. di protylin al giorno, per lo spazio di 4 settimane. All'uscita dalla Clinica erano molto migliorate le condizioni generali: quasi cessata la febbre, aumentato il peso corporeo, migliorato l'appetito e la sanguificazione. Però i fatti obbiettivi a carico della colonna vertebrale e del midollo e quelli a carico dell'apparato respiratorio press'a poco invariati. Però il miglioramento dello stato generale persistè anche dopo uscito dalla Clinica per vari mesi, tanto che potè rimanere a casa, accudendo a piccole occupazioni fino all'inizio dell'inverno del 1905, epoca in cui per i dolori toracici e la para-paresi aumentata dovette nuovamente far ricorso all'ospedale.

Caso VII. — E... B.. (clientela privata), di anni 28. Da molto tempo soffre di stitichezza abituale, con fenomeni dispeptici (gastralgie e digestioni difficili), a cui si sono aggiunti da circa un anno fatti neurastenici. Non può accudire alle sue occupazioni, è eccitabilissima, si stanca con grande facilità, ha senso di grave malessere e di angoscia passeggeri, cefalea, ecc. Dice di essere molto dimagrata. Non è possibile, per la eccitabilità della paziente, sottoporla ad un esame della funzionalità gastrica. Si prescrive una dieta rigorosa ed appropriata, uso di acque lassative e di calmanti. Insieme si ordina la cura fosforata con il protylin (4 gm.), preso durante i pasti. I disturbi che prima avevano ca-

rattere intermittente, ma che erano separati da brevi intervalli di relativo benessere, sono ora da tre mesi completamente cessati. Mangia volentieri e abbondantemente senza risentire alcun disturbo durante la digestione, le funzioni intestinali si sono fatte regolari e tutto il corteo dei vari e strani fenomeni subbiettivi di cui l'inferma molto si preoccupava sono quasi del tutto scomparsi. Ora è più tranquilla, dorme bene, può occuparsi anche ai lavori mentali che prima la stancavano molto, è più forte ed è aumentata di peso (circa 3 kg.). Continua nel regime dietetico prescrittole e nell'uso del protylin e delle acque lassative in piccola quantità e non tutti i giorni. Notevole anche in questo caso la favorevole influenza della cura sull'appetito, che si è fatto regolare e normale.

Caso VIII. — P... O. (Clinica medica), di anni 42. Da circa 7 mesi soffre di bronchite cronica che di tanto in tanto si riacutizza. Tanto l'esame somatico come quello batteriologico dell'espettorato non fanno rilevare segni certi di tubercolosi. Non ha che febbre leggera da pochi giorni. Però si è anemizzato, digerisce male e ha poco appetito. Ha fatto grande uso di balsamici senza effetti favorevoli decisi. Ora è sfiduciato, depresso. Si sospende la somministrazione di qualunque balsamico per via gastrica, si fanno fare delle inalazioni sedative, si prescrive una cura dietetica e per rilevare le condizioni generali della nutrizione, evidentemente scadute, e quelle nervose si ordina la cura fosforata che dopo poche iniezioni di glicerofosfati si continua con il protylin in dose di 5 grammi al giorno presi con i pasti.

Nella degenza in Clinica migliorano i fenomeni bronchiali in modo evidente e insieme anche aumentano l'appetito, il peso e le forze dell'ammalato. Il sangue che prima dava: Gl. R. 3,500,000, Gl. B. 5,600, Hb. 56, dopo 25 giorni dava: Gl. R. 4,800,000, Gl. B. 6,100, Hb. 85. Esce dalla Clinica sentendosi sempre meglio; le funzioni digestive sono regolarizzate e l'infermo ha ripreso fiducia nelle sue forze e riacquistato la speranza di guarire.

Dall'insieme di questi casi si vede come in essi l'elemento dominante fosse la depressione dello stato generale nervoso e della nutrizione con sintomi concomitanti o secondari diversi, a carico specialmente dell'apparato digerente.

In tutti la cura non è stata unica, come quasi sempre avviene in clinica, dove il rimedio universale non esiste. In tutti io ho trovato l'indicazione della somministrazione del fosforo come ricostituente generale e nervoso e quindi ho dovuto associarvi la cura igienica e dietetica richiesta dalle stesse cause indicanti l'uso di esso, nonchè quella medicamentosa adatta per i singoli casi a seconda dei fenomeni collaterali. Ho adoperato il protylin invece di un altro preparato fosforato qualsiasi e i risultati ottenuti sono stati favorevoli. Non è quindi da credere che questi siano soltanto ed esclusivamente da attribuirsi al protylin, ma esso certamente ha corrisposto a quanto era ragionevolmente da attendersi da esso e a quanto si aspetta da una cura fosforata in casi simili, con qualunque preparato sia fatta. I rimedi di questa specie hanno sempre l'inconveniente che la loro azione non può studiarsi in modo netto e preciso, ma l'esperienza già antica dell'influenza favorevole del fosforo in casi simili si è fatta sempre in condizioni analoghe. I rapporti non sono quindi cambiati e non possono cambiarsi per un nuovo preparato: dopo averne studiato le particolari proprietà in una prima serie di ricerche più strettamente sperimentali, in queste cliniche non doveva cercarsi altro se non risultati quali si sarebbero aspettati da un preparato già entrato nell'uso e con una autorità già stabilita.

CATEGORIA 2ª. — *Bromoprotylin.*

CASO I. — M... A... (Clinica medica), di anni 12. Entrò in clinica affetto da corea grave: fu curato col bromuro di canfora durante il primo periodo, secondo prescrive il prof. Baccelli Guarì rapidamente dei fenomeni coreici. La somministrazione del bromuro di canfora fu continuata per 3 settimane. Allo scopo poi di migliorare le condizioni generali e di agire sul sistema nervoso con un tonico adatto senza interrompere la somministrazione del bromuro, fu somministrato all'intermo il bromoprotylin. La somministrazione di questo fu tollerata benissimo, i fenomeni coreici non accennarono affatto a ricomparire e lo stato generale dell'infermo continuò nel progressivo miglioramento in maniera evidente. Il peso corporeo aumentò, il sangue da 4,000,000 di globuli rossi e 75 di Hb., salì a 4,600,000 e 85 di Hb Anche lo stato psichico si fece migliore e l'intelligenza più pronta. All'uscire dalla clinica fu consigliato di continuare nell'uso del bromoprotylin.

CASO II. — G... D... (Clinica medica), di anni 25. Da parecchio tempo sofferente di disturbi gastrici sotto forma di dolori crampiformi all'epigastrio insorgenti in modo irregolare tanto a digiuno che dopo i pasti, accompagnati da senso di malessere generale, stato di agitazione, talora vomito. Per questi dolori ha ridotto di molto l'alimentazione ed è molto preoccupato del suo stato. L'esame della funzionalità gastrica non fa rilevare alterazioni degne di nota. All'esame obbiettivo si riscontra una spiccata iperestesia epigastrica tanto superficiale che profonda. Nessun'altra alterazione del sistema nervoso. Si mette l'ammalato in riposo completo con dieta frazionata e leggera, impacchi alla Priessnitz locali e si somministra bromoprotylin a dose di 6 gm. al giorno in 3 volte. La cura dà rapido successo: i dolori si attenuano e scompaiono dopo pochi giorni, il malato diviene più calmo, mangia di nuovo volentieri e progressivamente ritorna alla dieta comune. Esce dalla clinica dopo esser aumentato di 5 kg. di peso.

CASO III. — P... F... (Clinica medica), di anni 26. Di carattere eccitabile e irascibile. Da 3 mesi ha dolore lancinante all'epigastrio, che prima modico e transitorio ora è quasi continuo e intenso e si esacerba quasi subito dopo i pasti. Diminuisce se l'infermo ha una scarica alvina. Abitualmente stipsi, a cui dà molta importanza. Il dolore si accompagna a forti borborigmi e parestesie varie di tutto l'addome: i fenomeni cessano con un tremore diffuso a tutto il corpo. Mai vomito nè melena. Mangia poco e solo liquidi. Da un mese avverte un bruciore retrosternale con eruttazioni acido-amare. Si è dimagrato e molto indebolito. Funzionalità gastrica normale. Non iperestesia epigastrica alla pressione. Si prescrivono lassativi (sali di Tamerici), bromoprotylin (4-6 gm. al giorno) e si praticano in 2 settimane 5 lavande di stomaco. Miglioramento subbiettivo notevolissimo e rapido. Stipsi scomparsa e così tutti i fenomeni gastrointestinali. Si pratica una doccia quotidiana. L'infermo esce dalla clinica guarito e aumentato di 3 kg. di peso in un mese.

CASO IV. — B... E... (clientela privata), di anni 25. Da 40 giorni ha vertigini, parestesie agli arti inferiori e al torace, seguite da perdita di coscienza senza convulsioni della durata di 8-10'. Questi accessi si sono ripetuti 5 volte. Da 3 mesi ha frequenti polluzioni, od erezioni prolungate per varie ore seguite da dolori lombari e scrotali fortissimi. Insonnia. È molto ansioso e agitato. Si nota esagerazione dei riflessi tendinei e abolizione del faringeo. Ipoalgesia destra. La somministrazione del K Br è mal tollerata. Si inizia una cura di bagni tiepidi e di bromoprotylin a dose di 6 gm. al giorno, dieta appropriata e riposo. Dopo un mese il miglioramento è ancora poco spiccato e l'infermo interrompe la cura per andare a tentare una cura climatica.

Caso V. — G... G... (Clinica medica), 23 anni. Da un mese e mezzo è stato preso, all'improvviso, da un senso di dolore e stringimento retrosternale con sensazione di peso che aumenta dopo mangiato e si diffonde a tutto il torace rendendogli anche difficile il respiro. Ha molto appetito, ma per il dolore limita il cibo. Ha insonnia ed è agitato. Nutrizione buona. Ha sofferto di traumi psichici e ha fatto eccessi venerei. Funzione gastrica normale. Nessun fenomeno a carico dell'apparato circolatorio. Si mette a dieta mista leggera, riposo e somministrazione di bromoprotylin. Dopo 3 giorni l'infermo esce dalla Clinica continuando nella cura. Riveduto dopo 20 giorni dice di sentirsi meglio e di mangiare di più. Continua ancora la cura per altre 2 settimane e ne trae notevole miglioramento: solo di tanto in tanto avverte ancora il senso di oppressione e di stringimento al torace e si sente agitato e preoccupato, ma in minor grado.

Caso VI. — M... G... (Clinica medica), di anni 22. Da circa 3 mesi soffre di attacchi epilettiformi, di varia durata, che si ripetono anche più volte nella stessa giornata, senza completa perdita di coscienza, con senso di costrizione alla gola, senza enuresi. In clinica gli accessi si presentano sul principio frequentissimi, fino a 8-10 in una mattina; riacquista dopo ogni accesso la piena conoscenza. Intelligenza pronta. Carattere docile. Dal complesso dei sintomi e dall'insuccesso del K Br si fa la diagnosi di isteria. Si prescrive la cura dietetica, idroterapia e bromoprotylin a dosi crescenti da 2 a 6 gm. *pro die.* Gli accessi cessano dopo pochi giorni e l'ammalato esce dalla Clinica senza aver più avuto accessi da 20 giorni e con un aumento di 800 gm. di peso in tre settimane.

Caso VII. — S... A... (Clientela privata), di anni 45. In seguito a forti patemi d'animo e gravi responsabilità, l'infermo da circa un anno ha cominciato a soffrire di cefalee, prostrazione di forze, inappetenza, stiramenti alla nuca, senso di debolezza alle gambe. Vertigini. Il carattere si è molto alterato: ogni cosa lo eccita, lo stanca, è preoccupatissimo, inquieto al massimo grado. Da circa 6-7 mesi ha anche sofferenze gastriche (digestione difficile, senso di vuoto all'epigastrio) e intestinali (crisi diarroiche, dolori addominali, feci molto fetide). L'esame del sistema nervoso fa rilevare solo i comuni sintomi della neurastenia (tremori, esagerazione dei riflessi). Quello somatico solo un pronunciato grado di dimagramento. All'esame della funzionalità gastrica si rileva completa anacloridria e achylia: nelle feci si rinvengono abbondanti residui di cibi non digeriti. Si istituisce una cura dietetica associata localmente a massaggio, elettricità, e a un'adatta cura medicamentosa gastrica. All'indicazione di tonizzare e calmare il sistema nervoso si risponde con la somministrazione del bromoprotylin che viene benissimo tollerato a dose di 6-8 gm. *pro die.* È da notare che in questo malato la somministrazione del fosforo metallico non era stata tollerata affatto. Dopo varie alternative il miglioramento si stabilì: in capo a 3 mesi era aumentato di 6 kg. di peso, le digestioni erano buone, la diarrea e i dolori addominali scomparsi, la debolezza diminuita e molto attenuati i disturbi di ordine psichico e la cefalea. Viene continuata ancora la cura fosforata unitamente alle elettrizzazioni statiche fino a completa guarigione.

Caso VIII. — M... O... (Clinica medica), di anni 21. Sofferente da vari mesi, accusa specialmente un forte senso di languore e debolezza generale e di vuoto allo stomaco. Ha anche dolori trafittivi qua e là nell'addome senza caratteri nè rapporti determinati. La digestione gli è difficile e gli aumenta i disturbi, per cui mangia poco. Ha ostinata stitichezza ed è molto dimagrato. Disturbi vasomotorii: si agita per cose da nulla, ha abbandonato il lavoro perchè dice di non poterlo sopportare. L'esame nervoso e somatico è negativo. L'esame gastrico dà solo lieve ipercloridia. Malgrado la riluttanza del malato gli si impone dieta semisolida e mista, somministrazione di 8 gm. di bromoprotylin, massaggio addominale e idroterapia Dopo un mese esce dalla clinica che i disturbi sono quasi tutti cessati ed è cresciuto di 7 kg. di peso. Gli si fa continuare il bromoprotylin anche a casa e il miglioramento persistendo può riprendere il suo lavoro senza inconvenienti.

Caso IX. — D. M... A... (Clinica medica), anni 30. È compagno di lavoro del precedente e ha quasi gli stessi disturbi: però qui sono più accentuati i sintomi gastrici, e l'ipercloridia è molto più pronunciata: si ordina quindi una dietetica appropriata, idroterapia e massaggio addominale contro la stitichezza, aggiungendovi il bromoprotylin in dose di 8 gm. al giorno. Anche qui il miglioramento si ha rapidamente, più che nel primo caso, essendo minori i fenomeni psichici. Dopo 3 settimane chiede di uscire e continua a domicilio la cura fosforata.

Categoria 3ª. — *Ferriprotylin.*

Caso I. — B... F... (Clinica medica), di anni 48. È stato forte bevitore. Soffre di disturbi gastrici (pirosi, senso di peso e di tensione dopo mangiato, bocca cattiva, vomito, ecc.) da molti mesi. In questi ultimi tempi in seguito a ripetute emorragie emorroidarie si è molto anemizzato e indebolito. L'esame della funzione gastrica fa rilevare lieve ipercloridia, presenza di secrezione catarrale dello stomaco, ipotonia muscolare. Lieve ipertrofia del fegato: segni poco accentuati di arteriosclerosi. Urine normali. Si prescrive la cura dietetica appropriata e qualche leggero lassativo. Per combattere l'astenia generale, la forte anemia, la depressione psichica si prescrive il ferriprotylin che l'infermo prende volentieri e sopporta senza inconvenienti alla dose prima di 2, poi di 4, poi di 6 gm. al giorno. Dopo una breve permanenza in clinica, durante la quale il sangue migliorò da 45 di Hb, 2,300,000 Gl. R., 6500 Gl. B. a 60 di Hb, 2,800,000 Gl. R., 6800 Gl. B., l'infermo vuole uscire, però soddisfatto del miglioramento già ottenuto continua nella cura. Non ha dato ulteriori notizie di sè.

Caso II. — M... L..., di anni 17 (clientela privata). È clorotica da circa un anno. Ha pochi disturbi subbiettivi e poco accentuati. Ha appetito moderato. Incomincia la cura col ferriprotylin (sangue: Hb 50, Gl. R. 3,100 000, Gl. B. 6200). Non fa la cura molto regolarmente, però prende in media da 3 a 4 gm. di ferriprotylin. Durante la cura le condizioni generali e subbiettive migliorano, si sente più forte, il colorito si fa più roseo, mangia più volentieri. Dopo circa 2 mesi dall'inizio della cura, comincia a trascurarla e poi la sospende del tutto sottoponendosi insieme anche a fatiche superiori alle sue forze. Peggiora quindi nuovamente e rapidamente e compaiono anche sintomi di intolleranza gastrica per cui si deve cominciare di nuovo la cura ferruginosa per via sottocutanea. In questo caso quindi l'effetto positivo del ferriprotylin non si è potuto constatare completamente: è importante però il fatto del miglioramento ottenuto subito con esso e quello della sua completa tolleranza. La sua influenza favorevole è inoltre provata dal peggioramento comparso dopo che l'inferma aveva sospeso completamente la cura da qualche settimana malgrado il consiglio del sanitario curante.

Caso III. — P... G... (clientela privata), di anni 31. Non ha mai sofferto malattie di alcuna specie, ma è anemico e facilmente si stanca e ha sintomi nevrastenici (irritabilità, debolezza generale, frequenti emicranie, poca resistenza alle occupazioni mentali). L'esame del sangue dà Gl. R. 4,000 000, Gl. B. 6,800, Hb. 75. I disturbi abitualmente si accentuano verso la fine dell'inverno e il principio della primavera, epoca in cui la debolezza generale si fa sentire di più ed il lavoro gli è più faticoso. In previsione di questa accentuazione dei disturbi, comincia nel marzo una cura preventiva col ferriprotylin in media dose 2 gm. al giorno continuandola fino a tutto aprile. L'esame del sangue ripetuto in questa epoca dà Gl. R. 4,800,0 0, Hb. 90. Quest'anno ha passato l'inverno bene senza avvertire i soliti disturbi e sentendosi più forte e più resistente al lavoro.

Caso IV. — Z... L... (clientela privata), di anni 19. È sofferente da circa un anno di cardiopalmo, inappetenza, debolezza generale, amenorrea. Ha colorito pallido verdastro, rumori venosi al collo e alla base del cuore, stitichezza, sangue

Hb. 55, Gl. R. 2,800,000, Gl. B. 7600. Inizia cura dietetica, riposo a letto per quasi tutta la giornata, lassativi, ferriprotylin alla dose di 6 gm. e poi 8 gm. al giorno. Dopo 15 giorni di cura si sente meglio, ha sulle guancie colorito leggermente roseo, mangia più volentieri. Sangue Hb 80, Gl. R. 4,100,000, Gl. B. 8300. Continua la cura per altri 15 giorni, alzandosi però dal letto. Sangue: Hb. 88, Gl. R. 4,500.000, Gl. B. 8300. Persistendo il miglioramento generale si fa continuare la cura riducendo però la dose a 4 gm. al giorno, per altre 2 settimane.

Caso V. — B... A... (Clinica medica). Affetto da anemia perniciosa progressiva grave, che non ha subito alcun vantaggio da tutte le cure iniziate. L'arsenico non veniva più tollerato sotto forma di liquore del Fowler, perchè determinava diarrea profusa, colliquativa. Si sospende e si sostituisce con l'arsilin (protylin con As.). Neanche con questo si notò alcun miglioramento a carico del sangue, ma fu sopportato ad alte dosi (8 gm. *pro die*) senza dare alcun disturbo e durante il suo uso la diarrea diminuì molto e lo stato generale si risollevò un poco. Poi si ebbe nuovo progressivo peggioramento a cui seguì la morte. L'esperimento in questo caso fu fatto solo per studiare la tolleranza dell'As sotto questa nuova forma e il risultato fu buono. Data la gravità del caso non era da attendersi alcun beneficio.

Dall'insieme di tutte le ricerche sperimentali e cliniche risulta che l'albumina fosforata denominata protylin è un medicamento che, conservando al Ph le sue buone qualità terapeutiche, lo rende completamente tollerabile e più attivo, permettendo inoltre di associarlo facilmente ad altri importanti medicamenti. Merita quindi di venire sperimentato su larga base e diffuso nella pratica.

BIBLIOGRAFIA.

1. Kocher. Archiv für klin. Chir., 1901.
2. Guezda. Deutsche aertzl. Zeitung, 1903.
3. Goldmann. Aertzl. Cent. Zeitung, 1904.
4. Bazzicalupo. Gazzetta internazionale di medicina, 1904.
5. Schirkow. Allgemeine medicinische Zeitung, 1904.
6. Siegmann. Aertzliche cent. Zeitung, 1904.
7. Gerhartz. Therapie der Gegenwart, 1904.
8. Gilbert. La médication phosphorée. Paris, Masson.
9. Labbé. La médication phosphorée. Paris, Baillière, 1904.

III.

I sali di chinina nella febbre tifoidea

per il dottor G. BASILE.

L'affermazione astratta di Galeno che la febbre servisse alla depurazione dell'organismo, affermazione riconosciuta vera dal Sydenam, il quale sulla febbre così si esprimeva: *Instrumentum naturae, quo partes impurae a puris secernant,* cadeva nell'oblio, quando con l'applicazione del termometro in clinica e la sua volgarizzazione si faceva strada una concezione diametralmente opposta a quella di Galeno. Con Liebermeister finalmente si poteva affermare che le temperature alte sono dannose, e ricordando il tempo passato questi poteva scrivere: «Di una azione benefica (della febbre) sull'organismo, se ancora si parla, egli è solo per indicare tali idee come pregiudizi, ormai abbandonati, di un periodo ignorante».

Così Liebermeister nel 1875; ma altri prima avevano abbracciato le nuove teorie sulla febbre, che però da lui dovevano ricevere autorevole conferma.

Ed in effetti, verso la fine del XVII secolo vediamo in Iscozia il Wright e il Currie preoccuparsi delle temperature alte nel tifo e nella scarlattina, combattendole con le affusioni fredde, mentre in Italia il Giannini faceva conoscere i vantaggi del trattamento della febbre con le immersioni in acqua fredda.

Peraltro la vecchia affermazione di Galeno e della sua scuola, per un momento dimenticata, doveva rivivere sotto una veste più adatta ai tempi cambiati, tanto che il Murri al Congresso medico di Copenaghen (1884), discutendo della febbre, dice: «Da una parte si ammette con Pflüger che la febbre, bruciando le sostanze pirogene, *purifica* l'organismo, cioè a dire i microrganismi infettanti, con la messa in azione di un centro nervoso eccitatore del calore, vengono ad accendere essi stessi quell'incendio, che poi li dovrà distruggere. Ora, siccome in grazia a questa teoria la temperatura elevata sarebbe il nemico più potente di questi microrganismi eccitatori della febbre, sarebbe anche inconsiderato di porre un ostacolo ad un'azione così salutare per il malato, sottraendo il calore febbrile».

Qualche anno dopo il Naunyn, pur sostenendo l'utilità del bagno freddo nelle malattie acute, afferma l'innocuità della febbre, mentre Unwerricht (1887) arriva a proclamare l' utilità del processo febbrile ed il Kramer (1900) in un suo lavoro sulla terapia della febbre tifoide sostiene lo stesso concetto.

Tali discussioni affaticavano le menti dei patologi, i quali pertanto si diedero a ricercare nella riprova dei fatti la conferma o la smentita di tali dottrine sul processo febbrile; e il Gaffy, dalle sue esperienze, vedeva il bacillo del tifo essere ancora vitale e dar luogo a proliferazione di spore a 42°, e Lucatello confermava tali ricerche.

Per il diplococco di Fränckel ed il pneumococco di Fridländer si avevano quasi uguali risultati; e Koch dimostrava che il suo bacillo resiste parecchie

settimane a 42°. Laonde, affermava il Maragliano, i microrganismi vivono anche a temperature elevate, cosicchè non possiamo dire che la febbre per sè possa distruggere gli agenti della malattia infettiva, nel cui decorso si manifesta la febbre. Lo stesso concetto affermava il Murri qualche anno dopo (1895).

Ed anche questa era la credenza dei più, ancor prima che la batteriologia avesse potuto dare un responso positivo, e i lavori del Currie e del Giannini apparsi molti anni prima (1817), avevano già trovato eco da pertutto, ed il Brand (1861) col suo lavoro dimostrava con statistiche irrefutabili l'efficacia del bagno freddo nella febbre tifoide.

Se non che già fin dalla metà del secolo scorso un'altra specie di antipiresi era stata escogitata, l'antipiresi chimica a base di *sali di chinina* (scoperta da Pelletier e Caventou, 1820), messa in opera in Francia da Briquet, Monneret, ed in Germania da Liebermeister, il quale ne faceva conoscere il modo di adoperarla, dettandone i precetti.

Lo Jaccoud, il Bouchard escogitavano metodi curativi più complessi, in cui i sali della chinina primeggiavano, ed il Sée anche lui si vantava di questi sali somministrati in modo continuo, mentre il Silvagni (1894) faceva conoscere i buoni risultati della cura mista.

Però la terapia chinica dell'infezione tifosa, sebbene dopo le buone prove fatte dalla sola cura del bagno freddo sia passata in seconda linea, da qualcuno è ripresa e sostenuta.

Che il chinino abbassi la temperatura in molte febbri persistenti, come il Binz afferma, non arreca maraviglia. Ma più interessanti sono le ricerche fatte per spiegare come questi sali dovrebbero agire oltre che sulla temperatura anche sull'infezione stessa.

Già il Binz aveva osservato che: « esaminando col microscopio una goccia d'infuso vegetale, in tale stadio che formicoli ancora d'infusori grossi e facili ad osservarsi, insieme con una goccia di quella soluzione (*di chinina*), si nota quando la concentrazione è di 1 : 200, immediata paralisi degli organismi vivacemente nuotanti. Vi restano privi di eccitazione, divengono quasi istantaneamente nericci e granulosi.....

« Se la concentrazione della chinina è poca, la paralisi naturalmente ha un corso più lento, meno vivace. Anche ad un'attenuazione di 1 : 20000 i paramecii freschi mostravano nell'infusione di fieno, già dopo 5 minuti, paralisi incipiente e dopo due ore erano privi di movimento ».

Più avanti il Binz riporta un'altra serie di esperimenti. Egli dice : « Se si prepara un mesenterio di rana e si espone all'aria, avverrà la solita congestione vasale, l'arresto sulle pareti vasali de' leucociti e la migrazione di questi allo esterno.

« Ma se interviene l'azione di una soluzione diluitissima di chinina, i movimenti ameboidi non sono più compiuti dai leucociti e la migrazione più non avviene.

« La chinina quindi *agisce sul protoplasma cellulare* deprimendone l'attività col togliervi l'attitudine a prendere l'ossigeno ed elaborarlo.

A tal uopo riporta la ben nota esperienza :

Se si mette dell'olio di trementina ozonizzata in una soluzione alcoolica di guaiaco e vi si aggiunge una goccia di sangue, si ha la nota reazione, la quale tarda o non accade se vi si aggiunge un sale neutro di chinina.

Questi studi, eseguiti molti anni fa dal Binz, insieme alla esperienza clinica che i sali di chinina abbassano la temperatura, dovevano in seguito formare il punto di partenza di altri esperimenti.

E per restare alla infezione tifoidea, ricorderemo il lavoro di Curlo e Goggia, che nella sua prima parte consta di alcuni esperimenti fatti allo scopo di studiare *in vitro* l'influenza dei sali di chinina sul bacillo di Eberth.

Questi risultati sono:

« Una quantità di muriato di chinino uguale all' 1 : 100 si mostrò in tutti i casi sufficente ad arrestare *completamente* lo sviluppo del bacillo di Eberth. Uno *sviluppo nullo o dubbio* si ebbe con proporzioni di chinino 1 : 200 nel caso di bacilli estratti dalla milza in un periodo della malattia molto prossimo alla convalescenza, come pure nel caso di bacilli ricavati dal succo splenico di un malato con alto potere agglutinante e in quello di un bacillo estratto dall'organismo di un convalescente......

« In tutti i casi il chinino mostrò la sua azione coibente anche nella diluizione dell' 1 : 600..... ».

Come si vede, questi risultati s'accordano su per giù con quelli che molti anni prima aveva ottenuti il Binz, con la sola differenza che mentre Curlo e Goggia sperimentavano sul solo bacillo di Eberth, il Binz studiava l'azione della chinina sugli organismi *monocellulari in genere.*

Però quando Curlo e Goggia dallo studio sperimentale del loro lavoro passano a quello clinico, mettendo quasi a premessa di questo una *conclusione* della parte sperimentale, cioè « che il muriato di chinino ha sul bacillo di Eberth una azione specifica, coibente...... tale insomma da rendere giustificabilissimo nella cura della febbre tifoide l'impiego di questo medicamento non solo come antitermico e come tonico, ma eziandio come *rimedio specifico* contro l'infezione da bacillo di Eberth », a noi non pare di poterli seguire nel ragionamento.

Poichè non bisogna dimenticare che se la chinina *in vitro* ha potere coibente sul bacillo di Eberth, in generale lo ha pure su tutti i microrganismi, e sul protoplasma cellulare, come ben risulta dalle esperienze del Binz.

Che se ragionar dovesssimo alla maniera di Curlo e Goggia, poichè la chinina ha azione coibente sulla vitalità di un gran numero di microrganismi, dovremmo alla stessa stregua appellarla *rimedio specifico* per gran numero d'infezioni da quei microrganismi prodotte!

Ciò non ci pare rispondente al vero e per conchiudere diremo che, pur ammettendo avere la chinina in vitro potere coibente sullo sviluppo del bacillo del tifo, non possiamo per ciò solo affermare che i suoi sali possano considerarsi quale rimedio *specifico* nella infezione tifosa.

All'esperimento di laboratorio, non v'ha dubbio, deve tener dietro la conferma della clinica, che Curlo e Goggia hanno voluta ed avuta, come s'apprende dal prelodato lavoro.

Tale conferma non avemmo noi, che pur ci eravamo messi con amore allo studio dell'interessante argomento, e solo dopo ponderata disamina ci accingemmo alla pubblicazione di queste note in pieno disaccordo con illustri osservatori.

A noi sembrò di molto interesse un lavoro apparso nel 1901, che prendendo le mosse da un altro apparso in Germania per opera di W. Erb e Binz, è tutta una riesumazione della terapia chinica nella infezione tifoidea.

Già Marfan aveva fatto conoscere il suo modo di curare l'infezione tifoidea presso i bambini.

Al letto del piccolo infermo, se la temperatura raggiunge od oltrepassa 39° egli inizia subito la somministrazione di gm. 0.75 di bicloridrato di chinina in tre carte. Se nei giorni successivi la temperatura cede, la somministrazione cessa; se al contrario dopo una remissione la temperatura risale a 39° all'incirca, si ritorna a somministrare la stessa dose dello stesso sale; se infine la temperatura non rimette affatto, o allarmanti sintomi a carico del sistema nervoso lo impongono, si ricorre subito al bagno tiepido, raffreddato.

Erb nel suo lavoro dopo essersi dichiarato favorevole al bagno tiepido progressivamente raffreddato ed aver ammesso senza riserve che questo trattamento esercita in generale una influenza favorevole sull'andamento della infezione tifoidea e di averne abbassata la mortalità, si mostra anche favorevole alla somministrazione dei sali di chinina, che sulla folla di antipiretici esistenti hanno il vantaggio di non deprimere il miocardio, di non provocare fenomeni di collasso, ma di attaccarsi al processo morboso, se non all'agente infettivo stesso.

Espone inoltre come a suo modo di vedere bisogna somministrare la chinina. La dose da 1-2 grammi è sufficente; il periodo più opportuno è la seconda metà del secondo settenario, a giorni alterni, nelle ore della sera.

Gli effetti della temperatura sono evidenti il giorno seguente alla somministrazione, poichè quella si abbassa di circa un grado sulla corrispondente del giorno prima.

E come antipiretico è davvero più efficace di tutti gli altri!

Ma la sua azione tangibile, continua Erb, non si addimostra soltanto sulla temperatura, ma esercita una *influenza benefica anche sul decorso della infezione, abbreviandola*, sebbene ciò non avvenga costantemente.

L'azione benefica si esplica specialmente sulle infezioni di media gravità; essa diviene incerta in quelle gravi.

Questi i risultati della vasta esperienza di Erb.

Il Binz anch'egli si mostra partigiano del bagno tiepido e della chinina, e fra i suoi sali preferisce il cloridrato, come quello più solubile. Avendo riguardo poi che il succo gastrico del tifoso febbricitante è scarso di acido cloridrico consiglia la seguente formula:

Cloridrato di chinina . . . . . gm. 2
Acido cloridrico . . . . » 2
Acqua distillata . . . . » 50
S. in acqua.

Quanto al modo di somministrare, segue completamente le norme di Erb.

A tal punto stavano le cose qualche anno fa, quando noi cominciammo ad occuparci dell'argomento. Contemporaneamente appariva il lavoro di Curlo e Goggia, la prima parte del quale è stata da noi già menzionata.

Essi pubblicavano 18 casi trattati colla chinina, di cui 6 chinizzati per la via orale, 9 per via orale ed endovenosa, ed infine 3 per via endovenosa soltanto. A tutti questi ammalati si somministrò il bagno ogni qualvolta la temperatura oltrepassò 39°.

L'esito complessivo, essi dicono, paragonato alle statistiche più differenti dei diversi paesi, ed alla statistica fatta nello stesso anno nello stesso ospedale, ove gli AA. sperimentarono, fu soddisfacente. Anche essi notarono qualche volta una minor durata del periodo febbrile; notarono che le iniezioni endovenose spezzavano la continuità della curva termica.

In ultimo insistevano nel far notare che il trattamento endovenoso (poichè è di questo che specialmente si lodano) era un valido complemento della cura per via gastrica nei casi di recente data e di maggiore acuzie del morbo.

Era in altri termini un passo avanti che la cura chinica dell'infezione tifosa faceva su quello che Erb, Binz, Marfan (per parlare dei più recenti) avevano proposto: la terapia chinica endovenosa nei periodi di maggiore acuzie del morbo.

Di fronte ad affermazioni così recise di valenti studiosi noi restammo a vero dire esitanti nell'esporre i risultati delle nostre ricerche, le quali dissonavano completamente da quanto sinteticamente venimmo esponendo.

Pur nondimeno in omaggio alla verità e poichè siamo convinti che un lavoro fatto di critica e di esperienza, quando sia scevro di preconcetti, debba, se anche poco, sempre riuscire proficuo alla conoscenza umana, noi ci accingemmo a pubblicare queste note.

OSSERVAZIONE I. — D..... L..... Siero-diagnosi positiva pel tifo.

Ingresso nell'ospedale in 7° giorno di malattia. Comincia la cura idrica in 9ª giornata. Entra nel periodo anfibolo in 17ª giornata:

in 18ª giornata, chinina solfato gm. 1.50;
in 19ª id. id. » 1.50;
in 20ª id. id. » 1.00;
in 21ª id. id. » 0.50.

La temperatura cade in 18ª giornata e l'infermo entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE II. — L..... T..... Siero-diagnosi positiva pel tifo.

Recidiva dell'infezione; inizia la cura idrica in 5° giorno di recidiva. Avendosi avuto in 11ª giornata forte remissione (37°):

in 12ª giornata, chinina solfato gm. 2.

La curva intermette notevelmente nelle ore mattutine, ma si rialza nel pomeriggio (38°.4):

in 14ª giornata, chinina solfato gm. 1.50;
in 15ª id. id. » 1.50.

La curva termica intermette nelle ore del mattino, nel pomeriggio risale (37°.9-37°.6).

La temperatura cade per lisi in 20ª giornata e l'infermo entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE III. — B..... G..... Infezione tifoidea recidivante con siero-diagnosi positiva. Albuminuria discreta.

La temperatura durante il decorso dell'infezione non si eleva di molto (massima 38°.6).

In 8ª giornata minima 36°.8, massima 38°:
in 10ª giornata, chinina solfato gm. 1.50;
in 11ª id. id. » 1.50;
in 12ª id. id. » 1.00.
La temperatura cade per lisi in 10ª giornata e l'infermo entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE IV. — N..... N....., contabile. È stato curato come un pleuritico a casa e non assoggettato a dieta liquida.
Entra nel riparto in 48ª giornata di malattia. Siero-diagnosi positiva pel tifo.
La curva termica è molto irregolare; ha forti intermittenze ed un solo giorno raggiunge 38°-3:
in 55ª giornata, chinina solfato gm. 1.50;
in 56ª id. id. » 1.50.
La temperatura caduta in 55ª giornata già prima della somministrazione del rimedio non si rialza più e l'infermo entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE V. — M..... V..... Siero-diagnosi positiva per l'infezione tifoidea.
Entra nel riparto in 20ª giornata di malattia ed inizia la cura idrica. Forte remissione mattutina:
in 27ª giornata, chinina solfato gm. 1.50;
in 28ª id. id. » 0.50;
in 29ª id. id. » 1.00;
in 30ª id. id. » 1.00.
La curva si mantiene intermittente (mattino 36°.2, pomeriggio 38°.6 circa) sino alla 33ª giornata. Da questo giorno in poi la temperatura si eleva solo di poche linee nelle ore pomeridiane.
Si continua la somministrazione del rimedio:
in 33ª giornata, chinina solfato gm. 1.50;
in 34ª id. id. » 1.50;
in 35ª id. id. » 1.50;
in 36ª giornata, chinina solfato gm. 1.50;
in 37ª id. id. » 1.00.
In 39ª giornata l'infermo entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE VI. — S..... Siero-diagnosi positiva per il tifo.
Entra in 10ª giornata di malattia.
Forte remissione mattutina:
in 16ª giornata, euchinina gm. 1.20;
in 17ª id. id. » 1.20.
Si sospende nei giorni consecutivi per la diarrea sopraggiunta. La temperatura cade in 21ª giornata e l'ammalato entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE VII. — V..... M..... Siero-diagnosi positiva pel tifo.
Entra nel riparto in 15ª giornata di malattia.
Non avendosi temperatura alta si tenta la cura del chinino:
in 18ª giornata, chinina solfato gm. 1.50;
in 19ª id. id. » 1.50;
in 20ª id. id. » 2.00.
La temperatura massima si mantiene bassa intorno ai 38°-37°.5:
in 21ª giornata, chinina solfato gm. 1.00;
in 22ª id. id. » 1.50.
Si sospende il rimedio per intolleranza.
La curva termica si eleva nei giorni successivi (massima 38°.8) e si mantiene irregolare:
in 36ª giornata bicloruro di chinina gm. 1 per via ipodermica.
La temperatura si mantiene presso i 37°.
In 38ª giornata enterorragia abbondante.
La temperatura non si rialza più al disopra della norma in 42ª giornata.

OSSERVAZIONE VIII. — R..... P..... Siero-diagnosi positiva pel tifo.
Entra in 15ª giornata ed inizia il giorno dopo la cura idrica.
Presentando la curva forti remissioni mattutine:
in 19ª giornata, chinina solfato gm. 1.50.
La temperatura non risente alcuna influenza dal rimedio:
in 21ª giornata, chinina solfato gm. 1.50.
La temperatura cade definitivamente in 25ª giornata e l'ammalato entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE IX. — M..... T..... La siero-diagnosi non fu fatta.
Entra nel reparto in 5ª giornata di malattia.
Inizia 2 giorni dopo la cura idrica; in 9ª giornata enterorragia abbondante, roseole. Temperatura: forti intermittenze mattutine (36°-36°.5):
in 15ª giornata, chinina solfato gm. 1.50;
in 16ª id. id. » 1.50.
La curva non risente alcuna influenza dal rimedio:
in 20ª giornata, chinina solfato gm. 1.50.
La temperatura cade definitivamente in 21ª giornata.

OSSERVAZIONE X. — L..... A..... è degente nel reparto per infezione tifosa. La temperatura cade per lisi in 22ª giornata.
L'infezione recidiva dopo 6 giorni di apiressia. La siero-diagnosi è positiva pel tifo.
Inizia la cura idrica:
in 13ª giornata di ricaduta bicloruro di chinino gm. 1 per via ipodermica.
La temperatura continua ad elevarsi nel pomeriggio sino a 38°.5:
in 15ª giornata bicloruro di chinino gm. 1 per via ipodermica.
La temperatura cade definitivamente nelle ore mattutine del giorno seguente e l'infermo entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE XI. — M..... L..... Siero-diagnosi positiva.
Entra in 9ª giornata ed inizia la cura idrica. Temperatura alta durante il decorso dell'infezione.
In 28ª giornata si entra nel periodo anfibolo, ma le condizioni del soggetto si mantengono gravi:
in 46ª giornata chinina idroclorato gm. 1.
La temperatura cade per lisi in 54ª giornata e l'infermo entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE XII. — P..... A..... Siero-diagnosi positiva.
Entra in 4ª giornata ed inizia la cura idrica.
In 17ª giornata la curva si fa intermittente (ore mattutine 36°. 5, pomeriggio 38°. 5).
In 32ª giornata la temperatura cade; si rialza in 36ª:
in 37ª giornata chinina gm 1.
La temperatura cade definitivamente e l'infermo entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE XIII. — S..... P..... Siero-diagnosi positiva. Forma benigna.
In 8ª giornata la temperatura intermette nelle ore mattutine:
in 11ª giornata chinina gm. 1.
La curva febbrile continua ad essere intermittente (36°. 2 al mattino, 38° nel pomeriggio). Cade definitivamente in 21ª giornata e l'infermo entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE XIV. — E..... D'A..... Siero-diagnosi positiva.
Entra in 10ª giornata. Inizia la cura idrica in 15ª giornata. La curva si fa intermittente in 21ª giornata:
in 33ª giornata cloridrato di chinina gm. 1.

La temperatura continua remittente; dalla 32ª giornata di malattia continua tale:

in 49ª giornata bicloridrato di chinina per iniezioni sottocutanee gm. 1.

La temperatura cade a 37° e poi a 36° dopo 12 ore circa; ma si risolleva nelle ore consecutive e procede continua, come prima dell'iniezione della chinina. La temperatura cade per lisi, ed in 65ª giornata l'infermo entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE XV. — D..... V..... Siero-diagnosi positiva.
Entra in 7ª giornata. Inizia la cura idrica in 8ª giornata.
La temperatura cade in 21ª giornata:
in 22ª giornata solfofenato di chinina gm. 1.
L'infermo entra in convalescenza.

OSSERVAZIONE XVI. — M..... A..... Siero-diagnosi positiva.
Proviene da sito malarico; ha febbre continua; esame del sangue negativo per la malaria; in 9ª giornata comincia la cura del bagno freddo. In 10ª giornata si comincia la somministrazione *quotidiana di gm. 1-2 di chinina p. os.* La temperatura dapprima al disopra del 39°, si abbassa in seguito alla cura mista, mantenendosi però continua-remittente con un massimo di 38°. Nel 2° settenario con la cura mista la temperatura nelle ore mattutine discende al disotto di 37°; l'infermo sfebbra completamente in 21ª giornata.

OSSERVAZIONE XVII. — C..... V..... Siero-diagnosi positiva.
Proviene da sito malarico; in 5ª giornata una dose quotidiana di *1 grammo di bisolfato di chinina.* La temperatura si mantiene alta (massima 39°-39°. 5), rimette fortemente soltanto in 7ª e 10ª giornata. La somministrazione continua sino alla 13ª di malattia, ma non vedendo influenzata la temperatura dal rimedio, si sospende. La curva febbrile continua come prima e cade completamente in 21ª giornata, per rialzarsi dopo a causa di complicanze bronco-polmonari.

OSSERVAZIONE XVIII. — M..... A..... Siero-diagnosi positiva.
Entra nell'ospedale in 8ª giornata di malattia; si somministrano nei primi due giorni due dosi generose di chinina; si ricorre in seguito alla cura del bagno freddo essendo la temperatura molto elevata In 19ª giornata rimettendo fortemente nelle ore mattutine si somministra *l'idroclorato di chinina da 1-2 gm.* La febbre non appare influenzata dal rimedio e cadè lentamente per crisi in 31ª giornata.

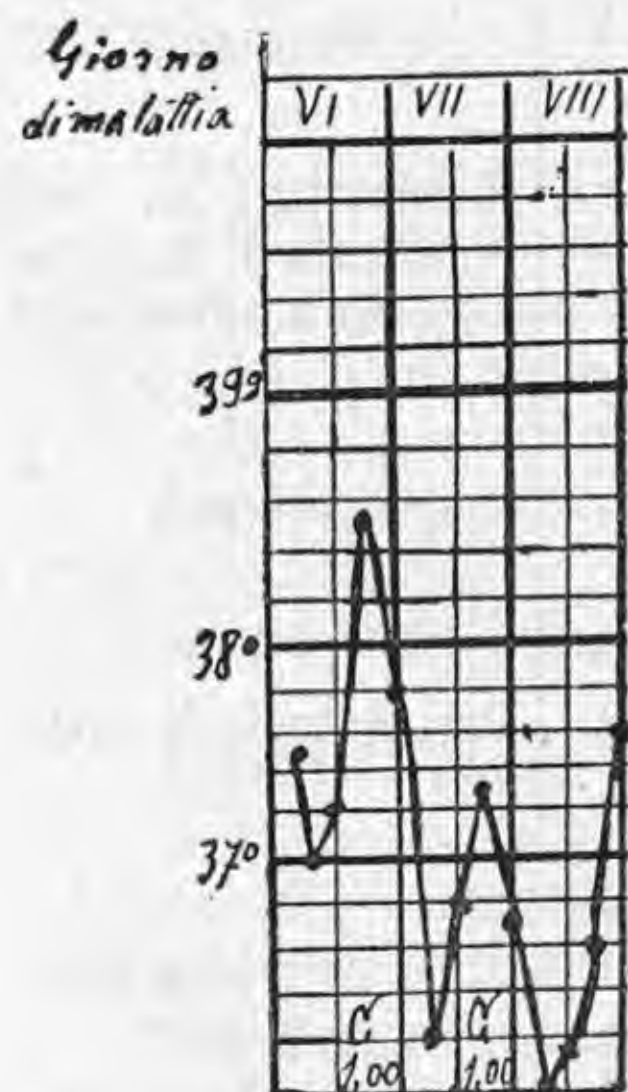
OSSERVAZIONE XIX. — G..... A..... Recidiva di tifo.
Entra in 4ª giornata ed inizia la cura del bagno freddo.
In 6ª giornata la temperatura scende a 37° al mattino:
in 6ª giornata idroclorato chinina gm. 1;
in 7ª id. id. » 1.
La temperatura si abbassa sui giorni precedenti, ma non cade completamente.
L'infermo sfebbra in 9ª giornata di malattia.

OSSERVAZIONE XX. — S..... F..... Siero-diagnosi incerta.
Entra in 4ª giornata ed inizia la cura del bagno freddo. Temperatura alta.
In 8ª giornata si accoppia all'antipiresi fisica, quella a base di chinina (idroclorato gm. 1-1.50 *pro die*).
La temperatura resta, malgrado ciò, al disopra di 39°; discende per qualche ora subito dopo il bagno freddo.
In 12ª giornata pur mantenendosi alta, sta qualche linea sotto i 39°. Cade per lisi in 18ª giornata.
In tutto il decorso della malattia ha fatto 25 bagni freddi e preso *p. os.* gm. 8.50 d'idroclorato di chinina.

Nome	Giorno di malattia in cui entra	Gravità del male	In qual giorno di malattia fu data la chinina	Quantità del rimedio	Giorno in cui cadde la febbre	Sierodiagnosi	*Osservazioni*
L. D. ...	7°	media	18° 19° 20° 21°	chin. solf. gr. 4. 50 per via gastrica	18°	+	
L. T. ...	1° recidiva	grave	14° 15° 20°	chin. solf. gr. 4 per via gastrica	20°	+	
G. B. ...	1° recidiva	grave	10° 11° 12°	chin. solf. gr. 4 per via gastrica	10°	+	
N. N. ...	48°	grave	55° 56°	chin. solf. gr. 3 per via gastrica	55°	+	Entrò nell'ospedale in 48ª giornata essendo stato curato a casa come un pleuritico.
			Chinina data in due periodi				
M. V. ...	20°	grave	27° 28° 29° 30° 34° 35° 36° 37°	chin. solf. gr. 4 } 11 id. id. gr. 7 } per via gastrica	38° 39°	+	Id.
S.	10°	non grave	16° 17°	Euchinina gr. 1. 20 gr. 1. 20	21°	+	Bambino - Si ha diarrea dopo la seconda somministrazione del rimedio e si sospende.
V. M. ...	25°	grave	17° 18° 19° 20° 21° 22°	chin. solf. gr. 1. 50 per via gastrica	41°	+	Dopo la somministrazione di gr. 7. 50 di bimuriato di chinina la temperatura continuò elevata (massima 38°9).
R. P. ...	15°	..	19° 21°	chin. solf. gr. 3 per via gastrica	25°	+	
M. T. ...	5°	grave	11° 12° 20°	chin. solf. gr. 3 id. id. gr. 1. 50 per via gastrica	21°	..	Enterorragia in nona giornata di malattia. Roseola abbondante.
A. L. ...	1° recidiva	grave	13° (di recidiva) 15° (di recidiva)	chin. biclor. gr. 1 per via sottocutanea chin. biclor. gr. 1 per via sottocutanea	16°	+	
M. L. ...	9°	grave	46°	chin. biclor. gr. 1 p. os.	56°	+	Periodo anfibolo lungo.
P. A. ...	4°	grave	37°	chin. gr. 1 p. os.	37°	+	
P. S. ...	..	lieve	11°	chin. gr. 1 p. os.	25°	+	
D. E. ...	10°	grave	33° 49°	cloridr. chin. gr. 1 p. os. bicl. chin. gr. 1 per in. e p. os.	65°	+	Infezione prolungata.

Nome	Giorno di malattia in cui entra	Gravità del male	In qual giorno di malattia fu data la chinina	Quantità del rimedio	Giorno in cui cadde la febbre	Sierodiagnosi	*Osservazioni*
D. M. V.	7°	..	22°	solfofen. chin. gr. 1 p. os.	21°	+	
M. A....	6°	media	dal 10° al 15°	bisolf. chin. gr. 7 p. os.	21°	+	
C. V....	4°	grave	dal 4° al 7° dall'11° al 13°	solf. chin. gr. 7.50 p. os.	21°	+	Successioni bronco-polmonari.
M. A....	8°	media	8° 9° 19° 20° 23° 26° 31°	solf. chin. gr. 4 } 11 idrocl. ch. gr. 7 }	31°	+	
G. A....	4° recidiva	..	6° 7°	idrocl. chin. gr. 2	9°	+	
S. F....	4°	media	dall'8° al 15°	idrocl. chin. gr. 8.50	18°	incerta	

Osservazioni.

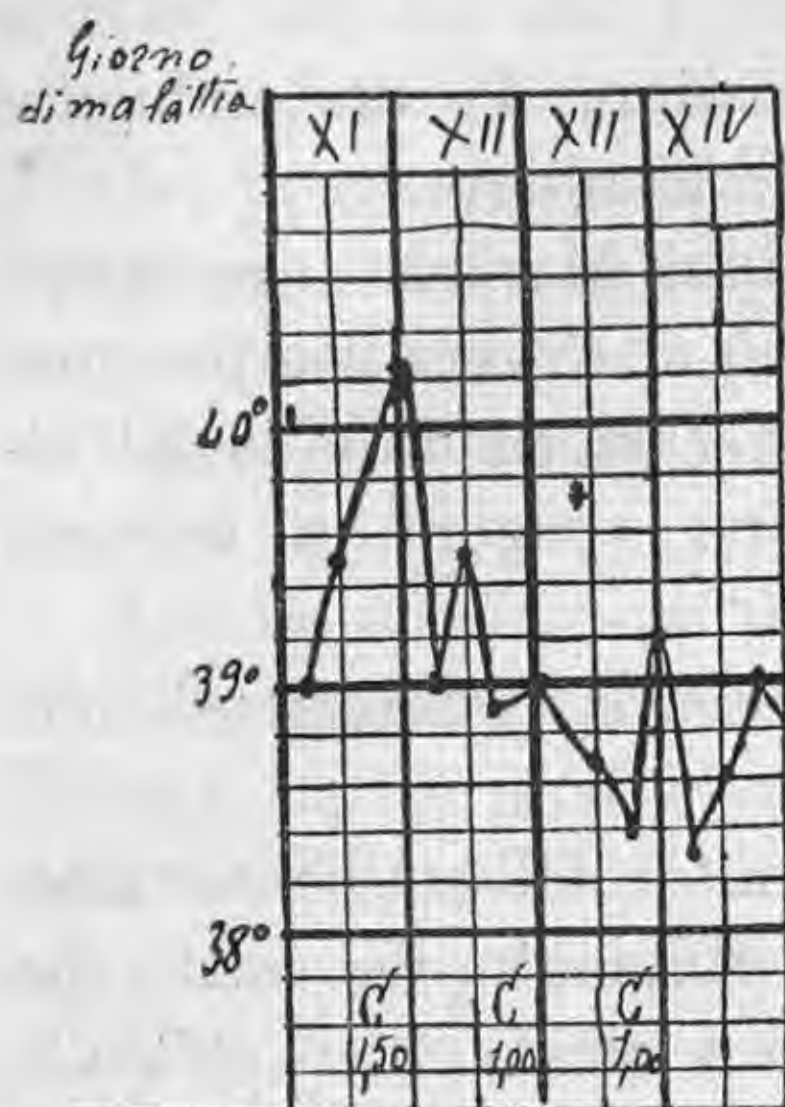
La siero-diagnosi del Widal fu praticata in tutte le nostre osservazioni e riscontrata positiva.

Soltanto nella IX osservazione non fu praticata per ragioni speciali, però l'anamnesi (aveva mangiato le ostriche alcuni giorni primadi ammalare), l'andamento clinico, l'*enterorragia* abbondante in 9ª giornata di malattia, non lasciano alcun dubbio sulla natura del male.

Nell'osservazione XX fu incerta, sebbene il quadro clinico fosse precisamente quello del tifo addominale.

La *chinina* indubbiamente abbassò la temperatura di mezzo un grado su quella corrispondente del giorno prima (ved. oss. IX, XIX), come riuscì ad abbassarla in un caso che non fa parte del presente studio, non essendosi avuta l'agglutinazione del bacillo del tifo, ma del paratifo β.

Osservazione XIX — G... A..

Ma tale effetto (abbassamento della temperatura), per quanto non s'avverasse in tutti i casi, non durava che il giorno della somministrazione o quello seguente, poichè in seguito la curva ripigliava il suo decorso.

Notammo, per contrario, che volendo in alcuna delle nostre osservazioni far uso della sola antipiresi chinica, tralasciando il bagno, qualche volta anche dopo la somministrazione di chinina (gm. 1. 50) per 2-3 giorni consecutivi la temperatura restava a 39° o giù di lì.

E tanto meno potemmo constatare l'affermazione di Erb, che la *somministrazione di sali di chinina abbrevia*, in molti casi, *il decorso dell'infezione.*

In effetti la durata dei nostri casi non fu al disotto dei *tre settenari*, se si eccettuano le osservazioni I, II, III, X, XIX, XX.

Però nella II, III, X, XIX si trattava di *ricaduta*, la quale, è noto, dura sempre meno dei tre settenari (Dieulafoy). Resterebbero le osservazioni I e XX, durate ciascuna 18 giorni; ma quando si pensa che i nostri due malati erano due giovani robusti e non avevano un'infezione tifoidea grave, vien fatto di pensare se è stata proprio la chinina che ha abbreviato il decorso dell'infezione, o questo doveva esser tale senza la somministrazione di chinina.

Osservazione XVII — C... V...

Nè ci parve che azione più benefica spiegassero i sali propinati nel periodo anfibolico dell'infezione, secondo alcuni pensano.

Infatti le osservazioni II, III, VIII, IX, X dimostrano come i sali servirono ad abbassare la temperatura sui giorni precedenti, e null'altro.

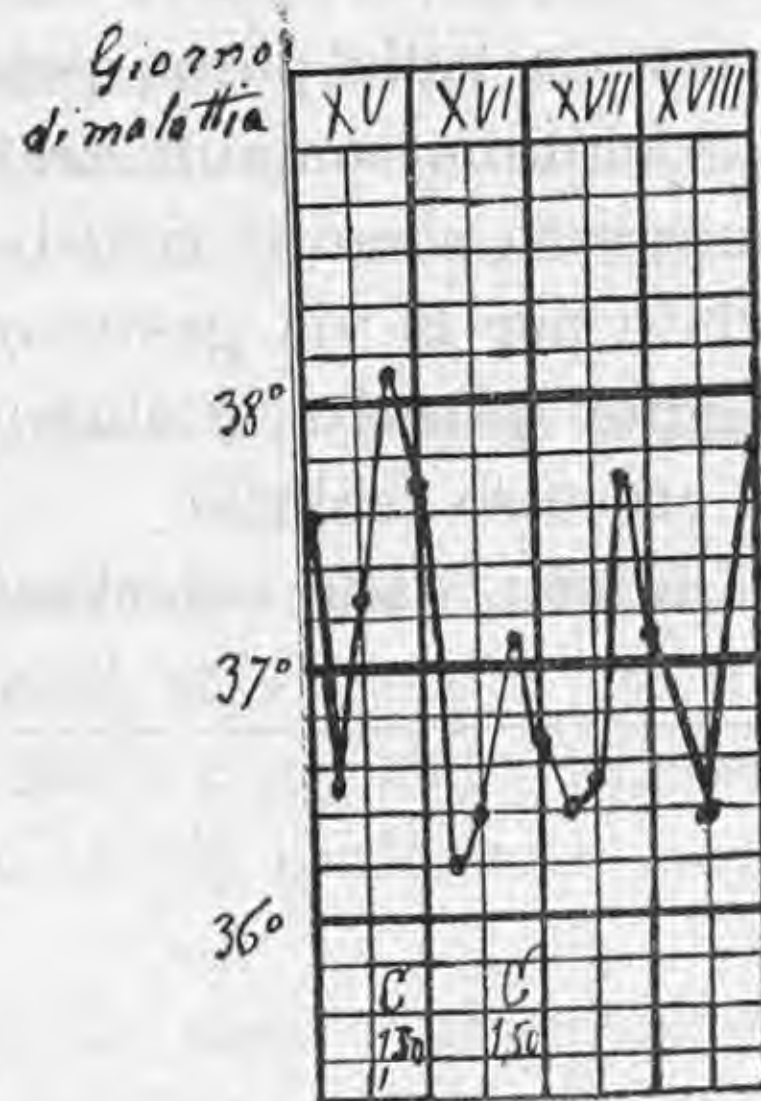
Chè quando noi cessavamo di propinare il rimedio, la curva continuava il suo decorso.

La qualità dei sali di chinina somministrati fu varia. Il solfato, il solfofenato, il bicloruro, l'idroclorato e perfino l'euchinina in un bambino (oss. VI).

La qualità del sale non ci preoccupò, e ciò ad arte, per stabilire se veramente si potesse accordare a qualcuno di essi la preferenza, come il Binz e qualche altro avevano affermato.

A fatti compiuti non ci sentiamo autorizzati di accordarla a nessuno di essi; tutti si comportarono presso a poco ugualmente.

Osservazione IX — T... M...

La ragione del fatto, forse, si potrebbe rintracciare in quello che il Mariani scriveva sull'assorbimento dei sali chinici per via gastrica: « Che anche i sali meno solubili nell'acqua — egli dice — debbano trovare le condizioni favorevoli al loro assorbimento s'intende facilmente. Nello stomaco, ambiente acido, passano presto in soluzione e possono essere assorbiti dalle pareti del ventricolo in modo presso a poco uguale ai sali solubilissimi ».

Per facilitare l'assorbimento, somministrammo contemporaneamente bevande idrocloriche: seguimmo in ciò il precetto del Binz, il quale fa notare che il succo gastrico del febbricitante è povero di acido idroclorico.

Quando però i sali passano dallo stomaco nell'intestino, da un ambiente acido in uno alcalino, sembrerebbe che le cose dovessero cambiare.

« Le potenti basi inorganiche (potassa, soda) -- continua Mariani — spostano l'alcaloide (chinina), che precipita allo stato d'idrato. Ciò si avvera sempre qualunque sia l'acido col quale esso è in combinazione. Per l'azione dunque dell'alcalinità dei succhi intestinali, tutti i composti di chinina vengono a trovarsi sullo stesso piede d'uguaglianza per l'assorbimento ».

Altro ostacolo per l'assorbimento della chinina sarebbe la presenza di bile nell'intestino.

Ma il Mariani riesce a dimostrare come nè l'alcalinità dell'ambiente intestinale, nè la presenza di bile sono seri ostacoli all'assorbimento dei sali, che attraverso combinazioni e consecutive scissioni, riescono a combinarsi all'acido carbonico ed entrare in circolo.

A dimostrazione di tutto ciò, riporta una tabella in cui si dimostra che la quantità di sale passato nelle urine nella stessa unità di tempo è la stessa, sia che venga somministrato un sale più solubile, sia che ne venga somministrato uno meno solubile.

Non credemmo ricorrere spesso alla somministrazione dei sali per via ipodermica, ma invece vi facemmo ricorso soltanto in quei casi in cui le funzioni gastro-intestinali alterate ci facevano supporre che l'assorbimento per questa via non sarebbe avvenuto. In tutti gli altri casi preferimmo la via gastrica. E ciò fu fatto a bella posta, poichè da studi comparativi compiuti sulla eliminazione della chinina somministrata *per os* e per via ipodermica risulta chiaramente dimostrato come il rimedio passa più rapidamente in circolo quando viene assorbito per la via gastro-enterica. Passando più rapidamente in circolo ed in maggior quantità, è chiaro che il rimedio debba spiegare azione più energica sul processo febbrile.

Infatti, dalle osservazioni del Mariani risulta la seguente tavola:

	Somministrazione dei sali più o meno solubili *per os* durante la febbre — Media percentuale	Somministrazione per via ipodermica — Media percentuale
Eliminazione per i reni nel 1° giorno	22.9	18. 47
Id. id. nel 2° giorno	7. 54	9. 60
Id. id. nel 3° giorno	1. 47	4. 91
Id. id. nel 4° giorno	..	2. 45

Come appare da questo quadro, il sale passa più rapidamente in circolo ed in maggior quantità quando viene somministrato per via gastrica, sia esso molto solubile (idroclorato) o poco. E la ragione sta nella *precipitazione dell'alcaloide nel posto dell'iniezione* a causa dell'alcalinità dei succhi organici.

La prova di ciò Mariani l'otteneva iniettando tra le masse muscolari di un coniglio gm. 0. 20 di bicloridrato di chinina: ucciso il coniglio dopo 17 ore, riusciva ad estrarre dai muscoli tagliuzzati, il 66. 5 per cento del sale iniettato.

Come si vede, di sale ben poco ne era passato in circolo durante 17 ore!

La via endovenosa da noi non fu tentata, poichè non ci sembrò indicata. Ed infatti a che cosa avrebbe dovuto essa servire? Ad abbassare la temperatura? Ebbene, in ciò ci serviva egregiamente il bagno freddo, il quale, oltre ad abbassare effettivamente la temperatura, contribuiva a stimolare il sistema nervoso depresso e a tonizzare il sistema circolatorio.

Dal lavoro di Curlo e Goggia si rileva come le iniezioni endovenose di chinina abbassavano realmente la temperatura; ma il fatto più importante su cui insistevano, era quello di portare il rimedio in circolo in dose sufficiente (gm. 0.50-1.00), avendo, questo, un potere coibente sullo sviluppo del bacillo circolante (come era risultato loro dalla prova fatta in vitro).

Ora tutto ciò a noi non pare così semplice, come sembrerebbe a tutta prima, poichè iniettando gm. 0.50-1.00 di chinina, questa verrà talmente diluita nel plasma, che la proporzione di 1:600, *minimum* della diluizione perchè i sali possano spiegare potere coibente, sarà molte volte sorpassata. Pensando inoltre che l'eliminazione del rimedio in circolo sarebbe avvenuta subito, venendo così a diminuire sempre più la quantità del rimedio circolante, stimammo che anche per via gastrica, dopo la seconda o terza somministrazione, saremmo riusciti ad accumulare nell'organismo tanto rimedio, da poter quasi sostituire l'iniezione endovenosa.

Di inconvenienti non ne avemmo mai a verificare, se si eccettuano leggeri disturbi chinici verificatisi qualche volta.

Non fu somministrata chinina per via gastrica, quando il vomito ostinato e la diarrea abbondante ci facevano supporre che in queste condizioni l'assorbimento non sarebbe avvenuto, mentre certamente avremmo peggiorato lo stato catarrale delle vie digerenti. In questi casi preferimmo la via ipodermica.

Da quanto innanzi fu esposto, dall'esame critico delle nostre osservazioni cliniche, risulta che la cura chinica del tifo, applicata con un certo criterio, è scevra d' inconvenienti.

Essa coadiuva l'antipiresi fisica, la quale per noi resta sempre la cura di elezione. Dalle nostre osservazioni non risulta inoltre quello che prima Erb, e poi Curlo e Goggia avevano affermato, cioè, che l'uso della chinina accorcia il decorso dell'infezione tifosa.

Per tutto ciò non possiamo dichiararci molto soddisfatti dei sali di chinina adoperati nel tifo addominale, e quando pensiamo che questo trattamento, messo

in mano ai clinici da molti anni, non ha potuto affermarsi e quasi diremo ha perduto per i più molto credito, ci pare di avere dal passato una riconferma al nostro pensiero.

Che se poi a qualcuno verrà in mente di rievocare ancora una volta questo vecchio metodo curativo, non per questo avrà fatto opera vana, poichè o è vero che i sali di chinina hanno soltanto un'azione *antitermica* nella febbre tifoidea, ed allora subiranno anch'essi la stessa sorte di tutti gli antipiretici in questa infezione, o sarà vero invece ciò che i sostenitori di questa cura affermano, ed allora, cancellata l'esperienza clinica da molti anni accumulata, sorgerà per la cura del tifo una nuova èra.

Settembre 1905.

LETTERATURA.

LIEBERMEISTER. *Handbuch der Patologie und Therapie des Fiebers.* Leipzig, 1875.

BOUVERET. *Notes historiques sur la médication réfrigérante. Lyon Mèdical,* avril 1884.

GIANNINI. *Della natura delle febbri e del modo di curarle.* Napoli, 1817.

MURRI. Congrès International des Sciences Médicales. Copenhague, 1884.

MARAGLIANO. *Febbre ed antipiresi.* Cong. di Med. Interna, 1888.

KRAMER. Semaine Médicale, 1900, pag. 62.

MURRI. *Terapia razionale,* edit. Vallardi, 1896.

BRAND. *Die Therapie des Typhus.* Stettin, 1861.

LEPIN. *Doit-on traiter la fièvre?* XIII Cong. International des Sciences Médicales. Paris, 1900.

BRIQUET. *Traité thérapeutique du quinquina et ses préparations.* Paris, 1853.

MONNERET. *Mémoire sur le sulphate de quinina à hautes doses.* Bull. de l'Ac. de Méd., 27 juin 1843.

SILVAGNI L. *La febbre tifoide negli ospedali di Bologna.* Cong. Med. Internaz., 1894.

BINZ. Lezioni di Farmacologia edit. Vallardi, Milano.

CURLO e GOGGIA. Clinica Medica Italiana, n. 4, 1905.

ROMME. Presse Médicale, 1901, n. 23.

ERB W. *Die Therapie der Gegenwart,* 1901.

MARIANI F. *L'assorbimento e l'eliminazione della chinina e dei suoi sali.* Bull. della Società Lancisiana degli Osp. di Roma, 1903.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. POZZI, *resp.*

(48)

Anno XIII. **Roma, maggio 1906** **Vol. XIII-M. (fasc. 5).**

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

Dall'Istituto di Patologia generale di Roma

Il liquido cefalo-rachidiano in alcuni casi di perniciosa malarica

per il dott. NICOLA PENDE.

Lo studio del liquido cefalo-rachidiano, nell'infezione malarica, è stato fino ad ora, per quanto è a mia conoscenza, del tutto dimenticato. Pure non si comprende questa lacuna nel vasto campo degli studi sull'organismo malarico, dal momento che l'esame del liquido cerebro-spinale si è oggi esteso a quasi tutti i processi morbosi complicati da sintomi nervosi gravi; processi dai quali nessuno vorrà certo escludere l'infezione malarica.

È noto come due siano essenzialmente gl'intendimenti che guidano oggi gli studiosi nelle ricerche fisico-chimiche, batteriologiche e citodiagnostiche sul liquido cefalo-rachidiano. Il primo intendimento è essenzialmente clinico, quello cioè di portare un aiuto alla diagnosi di speciali malattie accompagnate a lesioni materiali o semplicemente dinamiche del sistema nervoso, osservando se l'esame del liquido cerebro-spinale possa tradurre, mediante modificazioni varie della sua composizione, lo stato di sofferenza del detto sistema. L'altro indirizzo, che le moderne ricerche non hanno, forse, ancora sufficientemente preso di mira, è essenzialmente scientifico, e riguarda la fisiopatologia del liquido cefalo-rachidiano, cioè la questione: se in alcune modificazioni del medesimo sia possibile trovare la chiave del meccanismo dei sintomi rilevati a carico del nevrasse; possibilità che Magendie, quasi mezzo secolo fa, enunciava come attuabile: « Dans tout ce

qui touche la pathologie du névraxe, on peut être assuré de trouver un rôle joué par le liquide cérébro-spinale ».

Seguendo questo duplice indirizzo, ho creduto utile d'intraprendere delle ricerche sul liquido cefalo-rachidiano nell'infezione malarica, limitandomi per ora alle forme più gravi dell'infezione acuta, che decorrono spesso con sintomi nervosi allarmanti, voglio dire le perniciose. La gravità e diffusione dell'endemia malarica estivo-autunnale, osservata in Roma quest'anno, mi ha fornito un discreto materiale di studio, essendo state le forme perniciose, capitate nei nostri ospedali, piuttosto numerose. Ciò non ostante mi è riuscito assai difficile la ricerca del liquido su di un gran numero di casi: e ciò sia per la controindicazione che lo stato pernicioso del paziente presentava spesso alla puntura lombare, sia per la difficoltà di procurarmi, per la stessa ragione, una sufficiente quantità di liquido, sia infine perchè ho voluto non tenere alcun conto di quei casi, in cui la puntura non era perfettamente *bianca*, ma col liquido usciva dall'ago-cannula del sangue, accidente piuttosto facile a verificarsi nei malarici perniciosi. Per tali motivi il presente studio si riferisce soltanto a cinque casi di perniciosa, scelti tra i più gravi e più ricchi di sintomi nervosi.

Qualche parola sui particolari della ricerca.

Ogni singolo esame di liquido cerebro-spinale, nei miei casi, riguardava non soltanto la formula citodiagnostica, ma anche, per quanto mi è stato possibile, le principali proprietà fisico-chimiche.

Un esame batteriologico, date le conoscenze sicure ormai acquistate nella etiologia della malaria, era del tutto superfluo. Ho così ricercato in ogni caso:

1° la pressione del liquido;

2° l'aspetto e il cromodiagnostico;

3° la densità;

4° il punto crioscopico;

5° il potere emolitico;

6° la quantità di sostanze albuminoidi;

7° il reticólo fibrinoso;

8° il dosaggio dei cloruri;

9° il sedimento, soprattutto in riguardo alla formula citodiagnostica.

Devo far notare che la quantità del liquido estratto non ha mai superato i 20 cmc. I casi riguardano tutti donne di varia età, accolte, dal giugno al dicembre 1905, nell'ospedale di San Giovanni Laterano.

Perchè i risultati ottenuti avessero maggior valore, ho creduto utile premettere una serie di ricerche di controllo, condotte cogli identici metodi, sul liquido cefalo-rachidiano di donne, ricoverate nel reparto chirurgico dello stesso ospedale, e che dal punto di vista medico potevano considerarsi come perfettamente normali. Della possibilità di queste ricerche son grato alla cortese condiscendenza del mio amico dottor Varvaro, sostituto del reparto, il quale mi ha permesso di prelevare del liquido cerebro-spinale alle donne da lui sottoposte, a scopo chirurgico, alla rachi-stovainizzazione.

Per lo studio della pressione del liquido cefalo-rachidiano, mi son servito in

alcuni casi di uno speciale manometro fatto costruire, per questa ricerca, dal Montenovesi; in altri della semplice ispezione del modo d' uscire del liquido dal lume dell'ago usato per la puntura lombare. Il punto crioscopico del liquido è stato determinato coll'apparecchio di Beckmann; per lo studio del potere emolitico son ricorso al processo usato da Bard (1), osservando cioè se una determinata quantità del sangue dello stesso paziente, mescolata, in una provetta, al liquido cerebro-spinale, produce o non distacco d'emoglobina dai globuli rossi.

È noto che, normalmente, il liquido cefalo-rachidiano è ipertonico rispetto al sangue, e che, secondo il Bard, occorre diluire il liquido con altrettanta acqua distillata, perchè le emazie si disciolgano in esso. Per il dosaggio dei cloruri, ho usato il metodo di Wolhard-Salkowski.

Infine, per l'esame citodiagnostico, ho colorato i vetrini disseccati e fissati col reattivo di Nikiforoff, servendomi sia della tionina, sia dell'ematossilina ed eosina.

Cominciamo dai risultati delle ricerche sul liquido di donne normali.

Per quanto concerne la misura della pressione, questa è estremamente variabile da individuo a individuo, anche in condizioni normali. Quando non si adoperi un manometro, per questa determinazione, e nella pratica clinica questo apparecchio è difficilmente applicabile, e quando bisogna contentarsi dell'osservazione del primo getto del liquido fuori dell'ago-cannula, bisogna andar molto cauti prima di dichiarare la pressione del liquido cerebro-spinale patologicamente aumentata, in un dato caso. Anche in donne normali io ho osservato, non raramente, che il liquido, invece d'uscire goccia a goccia, e più o meno rapidamente, usciva con getto continuo: questo però è, in tali casi, presto sostituito dall'uscita a goccie. Nei casi invece in cui la pressione è patologicamente aumentata, il getto continuo è più durevole. Per la densità del liquido normale, i nostri dati (Densità = 1007-1010) sono di poco differenti da quelli ammessi dagli autori (1003-1004 secondo Achard et Loeper, 1007 secondo Toison et Lenoble) (2).

Per quanto riguarda il punto di congelamento del liquido cerebro-spinale normale, esiste una notevole differenza tra i dati del Ceconi (3), secondo cui $\Delta = -0.575\text{-}0.605$, e quelli di Widal et Sicard (4), $\Delta = -0.72\text{-}0.78$. La media delle mie determinazioni su donne normali ha oscillato costantemente intorno a -0.65. È probabile che queste differenze nei risultati dei vari autori siano da riferirsi alle diverse condizioni di pressione barometrica, temperatura, apparecchio crioscopico, ecc., nelle quali le determinazioni vennero praticate. Qualche parola ancora sui risultati delle nostre ricerche riguardanti l'albumina e la quantità dei cloruri nel liquido normale. È noto che è ancora discusso se il liquido cerebro-spinale normale contenga o non sieroalbumina: al più si ammette col Wolff (5), che esistono traccie di sieroglobulina. Colla prova di Heller, dell'acido nitrico, io ho sempre notato, nei miei casi, la comparsa immediata di un tenue anello bianco, di circa 1 mm. d'altezza, che più tardi s'inalza di circa il doppio. Questo anello resiste al riscaldamento. Usando la prova dell'acido acetico e ferrocianuro di potassio, dopo alcuni secondi compare un sottile precipitato bianco polverulento. Ora, è notevole un fatto, che cioè lasciando a sè la

provetta, dopo alcune ore si vede tutto il liquido colorarsi leggermente in verde, e il precipitato in verde più intenso, talvolta in azzurro; il precipitato stesso aderisce sia sulle pareti che sul fondo della provetta. Questa reazione, che non ho ancora trovata notata riguardo al liquido cefalo-rachidiano normale, mi è parsa costante, sia in condizioni normali che patologiche.

La quantità dei cloruri, nei miei casi, è stata uguale in media al 0.80 %, cifra un poco più alta di quella data dal Ceconi (0.69-0.76 %, loco cit.), e da Achard et Loeper (0.52-0.67 %, loco cit.). Ma anche queste differenze tengono al metodo di ricerca: i risultati nostri quindi sono utilizzabili, in quanto hanno un valore comparativo, essendo il metodo, sia nei casi normali che patologici, sempre lo stesso.

Veniamo alle osservazioni cliniche.

OSSERVAZIONI CLINICHE.

OSSERVAZIONE I. — *Perniciosa meningitica* (Sala Regina Margherita, reparto del dottor A. Lugli). — R... A..., di anni 30, contadina, della campagna romana. Entra il 3 agosto 1905. Malata da pochi giorni con febbre continua. Temperatura il 3 agosto = 40°.2. Stato soporoso; colorito pallido terreo; polso molle, frequente, un po' irregolare; milza grossa, molle. Il 4 agosto, dopo lieve remittenza, la temperatura risale, presentando la curva tipica d'un accesso di terzana estivo-autunnale: eccitazione generale, subdelirio. L'esame del sangue rivela scarse forme estivo-autunnali ameboidi senza pigmento Il mattino del 5 compare lieve rigidità e dolenzia alla nuca, lieve ptosi sinistra, lieve paresi del faciale inferiore destro: pupille uguali, torpidamente reagenti: assenza di Kernig: riflesso patellare abolito a destra, debole a sinistra. Sensorio un po' ottuso: sonnolenza; un po' di singhiozzo. Lingua asciutta, screpolata, impatinata. Polso frequente, ma regolare. La sera del 5, nonostante siasi iniziata la cura col chinino per iniezioni ipodermiche, il sopore si accentua, alternandosi a subdelirio: più notevole la rigidità della nuca: comparsa di opistotono, d'iperestesia diffusa: più evidente la ptosi sinistra. In questo momento si pratica la puntura lombare. Al mattino del 6: rigidità e dolenzia alla nuca diminuite, diminuita la paresi del faciale e dell'elevatore palpebrale di sinistra. Nei giorni successivi, fino al 10, miglioramento progressivo delle condizioni generali e del sensorio: i sintomi meningei scompaiono completamente. L'inferma ha ricevuto circa 28 gr. di chinina.

Esame del liquido cerebro-spinale.

Quantità cmc. 20
Pressione normale.
Aspetto = liquido limpido, chiaro come acqua di rocca.
Densità = 1012.
Crioscopia: $\Delta = -0.50$.
Emolisi: il liquido discioglie un certo numero d'emazie dell'inferma, come prova la lieve tinta emoglobinica della colonna liquida soprastante al sedimento ematico.
Cloruri = 0.52 %.
Albumina: in quantità press'a poco normale: trattando il liquido coll'acido acetico e ferrocianuro di potassio, si ha immediatamente un sottile precipitato, polverulento di colore azzurro: lasciando il liquido a sè, dopo alcune ore il pre-

cipitato cade al fondo della provetta, e il liquido soprastante appare colorato in verde. Nucleo-albumina assente.

Reticolo fibrinoso assente.

Esame del sedimento: numerosi cristalli amorfi, assenza d'elementi cellulari.

* * *

Osservazione II. — *Perniciosa con tremori e movimenti coreiformi* (sala Mazzoni reparto del prof. Ferraresi). — L... E..., di anni 3, viene dalla campagna romana. Malata da 20 giorni con leggera febbre quotidiana. Da 5 giorni la febbre è divenuta alta e continua. Sembra che da 3 giorni abbia cominciato a presentare movimenti anormali a carico prima dell'arto superiore sinistro, poi del destro, poi della testa e della faccia: nel tempo stesso è caduta in sopore.

Esame obbiettivo: bambina robusta, pallore notevolissimo della cute e mucose visibili, respiro frequente, ansioso, sospiroso, con pause in espirazione forzata, spasmodica. Gli arti superiori d'ambo i lati sono agitati da scosse cloniche, ritmiche, ampie consistenti in movimenti alternativi di flessione ed estensione della mano sull'avambraccio e di questo sul braccio, le dita sono riunite in una posizione che ricorda quella della tetania, ma si dispiegano facilmente: ogni tanto però si notano movimenti bruschi, di flessione, del pollice isolatamente o di tutte le dita. Di tratto in tratto si osserva un movimento brusco di sollevamento delle due spalle. Il pellicciaio del collo e i muscoli della faccia presentano anch'essi delle contrazioni brusche, di tanto in tanto movimento brusco di deviazione laterale degli occhi e della testa. Gli arti inferiori sono assolutamente immobili: ginocchio valgo bilaterale, piedi in posizione varoequina; ma pare che queste deformazioni siano dovute a malattia pregressa. La tonicità degli arti inferiori sembra normale, e sembrano pure possibili i movimenti attivi. I riflessi rotulei non si riesce a provocarli.

Grosso tumore di fegato; milza grossa, molle. L'esame del sangue lo dimostra ricchissimo di forme estivo-autunnali ameboidi e ad anelli, senza pigmento. La morte avviene poche ore dopo l' ingresso nella sala.

Esame del liquido cerebro-spinale.

Quantità cmc. 20.

Pressione leggermente aumentata.

Aspetto: liquido leggermente torbido.

Cromodiagnosi: colorito giallognolo: reazioni dei pigmenti biliari negative: la reazione di Struve rileva presenza di tracce di sangue.

Densità 1012.

Crioscopia: $\Delta = -0.57$.

Cloruri $= 0.55$ °/₀₀.

Albumina leggermente aumentata. Nucleoalbumina assente.

Citodiagnosi: discreto numero di emazie, di cui alcune ben conservate: un leucocito con granuli di pigmento: masse amorfe di pigmento giallo-bruno.

Autopsia. — Milza e fegato voluminosi, lievemente melanotici. Il cervello presenta una iperemia intensa della convessità, localizzata però, sull' emisfero destro, in corrispondenza del lobo parietale e occipitale; sull' emisfero sinistro, in corrispondenza del lobo parietale superiore e della punta del lobo occipitale: su queste zone, qua e là si notano piccole suffusioni emorragiche sottoaracnoidali. Intensamente iperemica è anche la superficie del cervelletto e del midollo spinale. Sostanza grigia cerebrale e cerebellare lievemente melanotica. Preparati a fresco della sostanza grigia rivelano presenza di capillari ripieni di emazie contenenti plasmodi pigmentati.

***

OSSERVAZIONE III. — *Perniciosa stuporosa, con contratture e scosse clonico-toniche degli arti superiori* (sala Folchi, reparto del prof. Angelini). — N... N..., di anni 45 contadina della campagna romana. Da 2 mesi soffre febbri quotidiane, insorgenti con brivido e reclinanti con sudore. Ha preso chinino, senza vantaggio. E' molto denutrita. Entra in sala in istato stuporoso, non comprende le domande. A carico degli arti superiori si nota una resistenza notevole ai movimenti passivi, lieve contrattura in flessione degli avambracci sulle braccia: di tanto in tanto scosse cloniche brevi agitano le dita delle mani. A carico degli arti inferiori nulla di notevole, tranne esagerazione dei riflessi patellari. Temperatura 39, 5. Nel sangue discreto numero di forme anulari e ameboidi, senza pigmento (parassiti estivo-autunnali). In seguito a iniezioni di chinino, l'inferma migliora rapidamente, e dopo pochi giorni lascia la sala.

Esame del liquido cerebro-spinale.

Quantità cmc. 15.
Pressione normale.
Aspetto: perfettamente limpido ed incoloro.
Densità 1010.
Crioscopia: $\Delta = -0.60$.
Cloruri = 0, 78 %.
Emolisi = laquage lieve.
Albumina in quantità normale: l'acito acetico e il ferrocianuro di potassio danno lieve precipitato che si colora lentamente in verde. Nucleoalbumina assente.
Reticolo fibrinoso assente.
Citodiagnosi: linfociti in discreto numero, qualche emazia ben conservata, cristalli numerosi amorfi colorati in giallo-arancio.

***

OSSERVAZIONE IV. — *Perniciosa algida dissenteriforme* (sala Puccinotti, riparto del dott. Capparoni). — C... G... di anni 14, contadina della campagna romana. In passato pare abbia sofferto spesso disturbi intestinali: sette anni fa malaria.
L'anno scorso tifo addominale. Da parecchi giorni ha febbri irregolari, insorgenti con freddo, e reclinanti con sudore: ha cefalea, inappetenza, dolori epigastrici, stipsi. La sera dell'ingresso 37.4, la notte stessa 38: la mattina seguente 37.1: all'improvviso è colta da vomito, sudore profuso, torpore generale, dispnea, polso piccolo, frequente e deiezioni mucosanguinolente. Temperatura 36 - 36.5. Il giorno seguente algore generale, sete viva, vomito acquoso frequente dolore vivo all'epigastrio. Sensorio libero. Il vomito e le scariche sanguinolente continuano dal 4 all'8 settembre. Nel sangue parassiti estivoautunnali piuttosto scarsi. In seguito a iniezioni di chinino, generose, l'inferma guarisce rapidamente dei sintomi suaccennati.

Esame del liquido cerebro-spinale.

Quantità 20 cmc.
Pressione normale.
Aspetto: liquido limpido, perfettamente incoloro.
Densità 1010.

Crioscopia: $\Delta = -0.50$.
Emolisi: laquage lieve.
Cloruri = 0.75 ‰.
Albumina in quantità normale. Coll'acido acetico e ferrocianuro di potassio si ha un precipitato che dopo poche ore si colora in verde smeraldo: il liquido soprastante in verde meno intenso. Nucleoalbumina assente.
Reticolo fibrinoso assente.
Sedimento = numerosi cristalli amorfi incolori, assenza di elementi cellulari.

OSSERVAZIONE V. — *Perniciosa algida, a forma tifosa* (sala Regina Margherita, reparto del dott. Lugli). — N... C..., di anni 45, donna di casa, Roma. Pare sia stata fuori di Roma solo alcuni mesi fa. Da circa un mese soffre di febbri irregolari: si è aggravata solo in questi ultimi giorni. Lo stato dell'inferma, non permette di raccogliere un' anamnesi precisa. Risponde a stento, come smemorata, e in modo contradittorio alle domande. All'esame obbiettivo si nota: subittero diffuso della cute; lievi sintomi di catarro bronchiale delle basi polmonari: toni del cuore deboli: polso piccolissimo frequentissimo. Facies abdominalis. Addome tumido, meteorico, senza traccia però di versamento. Fegato ingrandito, palpabile. L' aia splenica sembra aumentata. Diarrea discreta. Stato generale grave: delirio continuo, calmo: tremori delle labbra e delle dita: lingua tifosa. Temperatura poco superiore alla normale. L'esame del sangue ripetuto parecchie volte, essendo dapprima riuscito negativo per la malaria, rivela poi presenza di scarse forme estivo-autunnali. Per alcuni giorni l' inferma, nonostante energica somministrazione ipodermica di chinino, non presenta alcun miglioramento: temperatura quasi normale, di tanto in tanto il corpo si ricopre di freddo sudore: l'inferma è come incosciente del proprio stato. La morte avviene in collasso.

Esame del liquido cerebro-spinale.

Quantità cmc. 25.
Pressione normale.
Aspetto limpido.
Cromodiagnostico: il liquido presenta una leggera fluorescenza verde, come una debole soluzione d'urobilina: le reazioni dei pigmenti biliari e dell'urobilina riescono però negative.
Densità 1011.
Crioscopia: $\Delta = -0.61$.
Cloruri = 0.83 ‰.
Emolisi assente.
Albumina in quantità normale. Il liquido si colora lentamente in verde colla reazione dell'acido acetico e ferrocianuro di potassio. Nucleoalbumina assente.
Reticolo fibrinoso assente.
Citodiagnosi: discreta linfocitosi: numerosi cristalli amorfi incolori.
All' autopsia si riscontrò fegato e milza aumentati di volume e melanotici: congestione delle basi polmonari: nulla di notevole all'aspetto macroscopico del cervello e del midollo.

Analizziamo brevemente i reperti avuti in ciascun caso. Nell'osservazione I, il liquido ha presentato alterazioni fisico-chimiche d'un certo interesse. Sorvoliamo rapidamente sull'aumento lieve della densità, riscontrato anche nelle altre osservazioni. Più notevole è il fatto dell'abbassamento del punto crioscopico del liquido cefalo-rachidiano. Questo liquido è normalmente ipertonico rispetto al sangue: in questo caso diventa notevolmente ipotonico ($\delta = -0.50$). Dico ipotonico, riferendomi al δ normale del liquido cefalo-rachidiano, che secondo le

mie ricerche su donne normali oscilla intorno a — 0.65; e non al δ del sangue dell'inferma, che in questo caso potrà essere anch'esso, come nel liquido cefalo-rachideo, proporzionalmente abbassato. Non ho potuto eseguire in nessuna delle mie malate la ricerca crioscopica del sangue. Ho però creduto utile di cimentare la resistenza dei globuli rossi dell'inferma all'azione del suo liquido cerebro-spinale; orbene la prova ha dimostrato l'esistenza di un laquage lieve. Ciò era da aspettarsi, dal momento che il liquido era, in questo caso, ipotonico rispetto al sangue normale, il cui punto crioscopico oscilla, come si sa, intorno a — 0.56. Se non che devo subito far notare che la resistenza delle emazie alla globulolisi, non è solo funzione della tensione osmotica del liquido in cui esse sono immerse. E' noto che il fenomeno della resistenza globulare è, fino ad un certo punto, indipendente dalle leggi dell'osmosi, non potendo, come già ha stabilito da tempo Hamburger, considerarsi il globulo rosso come una semplice vescicola, contenente una soluzione idrofila. Altri fattori, molto più complessi, entrano in campo, nel governo della resistenza globulare. Possono così verificarsi alterazioni nella tensione osmotica di un liquido, e non influire o influire in rapporto inverso o affatto indipendente sulla resistenza delle emazie sospese nel liquido stesso. Su questa indipendenza della resistenza globulare della tensione osmotica, ha giustamente insistito il Viola (6). Tornando al caso nostro, se noi ricerchiamo la quantità di cloruri contenuti nel liquido cefalo-rachidiano di questa inferma, troviamo che essi, sebbene diminuiti rispetto al normale, tuttavia sono ancora in quantità sufficiente (0. 52 %) perchè il liquido stesso rappresenti ancora una soluzione di cloruro sodico capace di conservare delle emazie normali, essendo normalmente la resistenza minima delle emazie, com'è noto, valutata a circa 0. 48 % Na Cl (Viola).

Se dunque alcune emazie di questa inferma si disciolgono nel liquido cefalo-rachidiano, la ragione non può dipendere unicamente da una diminuita concentrazione molecolare dello stesso liquido. Non resta che pensare o ad una diminuzione della resistenza delle emazie in questa malata, ovvero alla presenza, nel liquido, di sostanze ad azione emolitica, o, come dicesi, catatonistica, agenti non per via osmotica, ma per via tossica sulle emazie. Ora è noto che la resistenza minima del sangue alle soluzioni clorosodiche è aumentata nei malarici, come dimostrano le ricerche più recenti (7). Si dovrebbe quindi pensare piuttosto alla produzione di sostanze tossiche nell'organismo malarico, ed al loro passaggio nel liquido cefalo-rachidiano: queste sostanze potrebbero essere dotate d'un certo potere emolitico.

Bisogna però considerare che la prova dell'esistenza di autoemolisine nell'organismo non è ancora stata data.

Il tasso dei cloruri è anch'esso, in questa osservazione, discretamente diminuito (0. 52 % invece di 0. 80 %). Quanto al precipitato azzurro determinato dall'azione successiva dell'acido acetico e ferrocianuro di potassio, non saprei dare spiegazione alcuna. Data la scarsa quantità del liquido a mia disposizione. non si è potuto ricercare la presenza eventuale di sali di ferro nel liquido, presenza che la detta reazione poteva far sospettare.

Passando all'esame dell'osservazione II, troviamo anche in questa l'aumento lieve della densità, la diminuzione del punto crioscopico e del tasso dei cloruri: qui però esiste un altro fatto interessante, ed è la presenza di scarsa quantità di sangue, rivelabile sia dall'esame cromo-diagnostico del liquido, che si presenta alquanto torbido e giallognolo, sia dall'esame del sedimento, in cui si trovano emazie, e, fatto notevole dal punto di vista diagnostico, un leucocito pigmentato. La presenza del sangue spiega anche il lieve aumento dell'albumina. Il reperto necroscopico, dimostrante una intensa iperemia con piccole suffusioni emorragiche sulla superficie cerebrale, spiega sufficientemente la presenza di emazie nel liquido cefalo-rachidiano, ed è nel tempo stesso la prova migliore che il sangue non vi era pervenuto accidentalmente, durante la puntura lombare.

Nell'osservazione III ritroviamo una leggiera ipotonia del liquido, un laquage lieve, mentre il tasso dei cloruri è poco o nulla modificato. Ma nell'esame microscopico si riscontra un fatto interessante, cioè una discreta linfocitosi.

L'osservazione IV non presenta che un notevole abbassamento della tensione osmotica, cui non corrisponde in proporzione la diminuzione dei cloruri. Anche qui si nota una lieve emolisi.

L'osservazione V, infine, presenta d'interessante, oltre il lieve abbassamento del punto crioscopico, mentre i cloruri sono normali, una colorazione verdastra del liquido, che ricorda la fluorescenza dell'urobilina, e di più una discreta linfocitosi.

Riassumendo i risultati delle su esposte osservazioni, dirò che il liquido cefalo-rachidiano può presentare, almeno in alcuni casi di perniciosa malarica, delle alterazioni sia nelle proprietà fisico-chimiche, sia nella formula cito-diagnostica.

Un fatto costante in tutte e cinque le nostre osservazioni, è stata la diminuzione più o meno forte della tensione osmotica. È importante notare che la ipotonia del liquido cefalo-rachidiano è stata, proprio in questi ultimi tempi, creduta quasi patognomonica della meningite sia tubercolare, che cerebro-spinale, e ritenuta un criterio diagnostico differenziale tra la meningite vera e il così detto meningismo (Ceconi, loco cit.). Come si vede, questa stessa ipotonia può trovarsi anche nelle forme nervose gravi dell'infezione malarica.

Ora se si considera che, in due dei nostri casi, si è aggiunta anche la linfocitosi, si vede quanto può esser difficile, in qualche caso di perniciosa, l'esclusione di un processo morboso a carico delle meningi, massime se esistono fenomeni d'irritazione meningea, com'è possibile riscontrare nelle perniciose, e come dimostra la nostra osservazione I. In tal caso la malaria, nelle sue forme più gravi, viene ad accrescere la serie, ormai lunga, di processi morbosi, infettivi o non, accompagnati a linfocitosi del liquido cefalo-rachidiano (8). Se questa esprima anche nei nostri casi, come per molti altri è sostenuto dagli autori, uno stato irritativo delle meningi, non è facile pronunziarsi.

Un'altra variazione d'un certo interesse, da me riscontrata, concerne il tasso dei cloruri, che in 3 su 5 casi era più o meno diminuito. Però sembra che il comportamento dei cloruri non segua, in tutte le 5 osservazioni, una curva

parallela a quella della tensione osmotica. Questa possibilità è stata del resto già segnalata anche in altre condizioni morbose, a proposito del siero del sangue, e c'insegna che i liquidi organici, in ragione della complessità della loro composizione chimica, non possono considerarsi come semplici soluzioni, soggette alle leggi fisico-chimiche che regolano la pressione osmotica [C. Molon (9)].

Infine un ultimo cenno sulla cromo-diagnosi.

Abbiamo visto come nell'osservazione II il liquido era giallognolo, e nella osservazione V possedeva una bella fluorescenza verde. La tinta giallognola era verosimilmente dovuta, nel primo caso, alla presenza d'una certa quantità di sangue nel liquido stesso. Più difficile è il significato della tinta verdastra. Questa non è del resto tanto rara ad osservarsi nel liquido cefalo-rachidiano, in condizioni morbose. Così recentemente a me è capitato osservarla in un voluminoso tubercolo solitario del cervelletto, con aderenza delle meningi soprastanti alla calotta cranica, e con caratteri del liquido cefalo-rachidiano quali si rinvengono in una meningite tubercolare.

Anche negli itteri cronici, gli autori segnalano la possibilità d'una colorazione verdognola appena accennata del liquido cefalo-rachideo.

Ora è a notare che, nel nostro caso, esisteva un subittero lieve diffuso. Una colorazione giallognola del liquido cerebro-spinale nelle perniciose non deve essere molto rara. Io ho potuto notarla anche in altri casi, che qui non riporto: ricordo pure una osservazione di emoglobinuria da malaria, sezionata da Bastianelli e Bignami (10), nella quale fu trovato il liquido cefalo-rachidiano di colore giallognolo: l'infermo era notevolmente itterico. E' interessante che le reazioni fisico-chimiche per i pigmenti biliari, per l'urobilina, per l'emoglobina, in tutti questi casi, come nei miei, riescono negative, il che si attribuisce da alcuni autori [Widal, Sicard, Ravaut (11)] a un potere speciale del liquido cefalo-rachidiano di modificare i pigmenti derivati dalla bile o dall'emoglobina, in modo da renderli inaccessibili agli ordinari mezzi d'indagine fisico-chimica.

Passate così brevemente in rassegna le principali modificazioni presentate dal liquido cefalo-rachidiano nei nostri casi, possiamo dimandarci: in qual rapporto sono le modificazioni stesse con le lesioni anatomo-patologiche del nevrasse nelle perniciose?

Credo che basti considerare i disturbi gravissimi che la circolazione cerebrale subisce per l'intasamento dei globuli parassitiferi nei capillari, per comprendere la genesi delle modificazioni suddette. Le alterazioni dell'endotelio dei capillari, la ostruzione di molti di questi per trombi parassitiferi, possono render ragione del passaggio dai capillari stessi negli spazi linfatici perivascolari, e da questi nel cavo aracnoidale, di elementi del sangue, elementi che, secondo i casi, produrranno: sia la diminuzione della concentrazione molecolare del liquido cefalo-rachidiano, sia la presenza di emazie, sia la linfocitosi, sia, infine, la presenza di pigmenti e forse anche di sostanze tossiche preesistenti nel sangue circolante.

Per quanto riguarda la questione, se possono le alterazioni del liquido entrare nel meccanismo patogenetico dei sintomi nervosi delle perniciose, poco

possiamo dire. E' noto che, nell'uremia nervosa, il Castaigne ha fatto le alterazioni di tensione osmotica e la tossicità del liquido cefalo-rachidiano responsabili della sindrome clinica. Certo non si può escludere che una diminuzione della tensione osmotica del liquido, ad esempio, constatata in tutte le nostre osservazioni, abbia avuto qualche influenza sulla genesi dei sintomi osservati. Ma la fisiopatologia del liquido cefalo-rachidiano non ci fornisce ancora alcun dato sperimentale o clinico atto a risolvere tale problema.

BIBLIOGRAFIA.

1. BARD. *Méthode de détermination des rapports de tonicité du sang et du liquide céphalo-rachidien*. Soc. de biolog., 16 février 1901.
2. Citati in SICARD. *Le liquide céphalo-rachidien*. Masson, 1902, pag. 105.
3. CECONI. *Studio fisico-chimico sul liquido cerebro-spinale normale e patologico*. Rivista critica di clinica medica, nn. 27-32, 1905.
4. WIDAL et SICARD. *Traité de pathologie générale de* BOUCHARD. Th. 6, pag. 621.
5. WOLF. Thèse de Paris, 1901.
6. VIOLA. *Studi fisico-chimici sul sangue*. Lavori dell'Istituto di clinica medica di Padova, vol. 1°, 1903.
7. PIPERNO. *Contributo allo studio della resistenza dei globuli rossi alle soluzioni clorosodiche*. Policlinico, M., XI, 1904.
8. NORSA. *Sul valore pratico della citologia dei prodotti patologici*. Rivista critica di clinica medica, n. 13, 1905.
9. C. MOLON. *Resistenza delle emazie, crioscopia e conducibilità elettrica del siero dei polmonitici*. Lavori dell'Istituto di clinica medica di Padova, vol. 1°, 1903.
10. MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *L'infezione malarica*, pag. 476, Osserv. 37ª. Vallardi, 1903.
11. WIDAL, SICARD et RAVANT. *Présence d'un pigment dérivé dans le liquide céphalo-rachidien au cours des ictères chroniques*. Soc. de biol., 8 février 1902.

II.

La sifilide nella patogenesi della tabe dorsale

per il dott. GINO DE PASCALIS.

I primi lavori che cercarono di mettere in rapporto il quadro morboso illustrato da Duchenne con le alterazioni anatomiche furono i lavori di Dumenil e Charcot e dei suoi scolari: in Germania nel 1863 Leyden pubblicò una monografia completa, seguita nel 1864 da un lavoro riassuntivo ed assai esteso di Topinard. Seguirono più tardi le classiche ricerche del Pierret dalle quali fu data la dimostrazione che l'inizio delle alterazioni risiedeva, nel midollo s'intende, nelle parti più esterne dei cordoni poste-

riori. Quale fosse lo stato della questione della patogenesi di questa alterazione si può riassumere dicendo che la maggior parte degli autori ritenevano ed anche in tempi più vicini al nostro che la lesione iniziale fosse nella sostanza stessa nervosa. Nel 1875 Leyden (1) si esprimeva così: « Segni « evidenti di carattere infiammatorio cronico non si trovano nel tessuto « ammalato, soltanto le alterazioni della Pia nella superficie posteriore pos- « sono essere ritenute infiammatorie: sono in sostanza rimasto fedele alla « opinione che espressi addietro, che si tratta di una degenerazione cronica « speciale che si lega al decorso dei cordoni nervosi e rispettivamente alla « funzione dei nervi (atrofia degenerativa secondo Friedreich). Il punto di « partenza di questo processo deve ricercarsi dentro gli stessi cordoni po- « steriori e in ispecie nelle parti esterne di essi. Si potrebbe ammettere che « la meningite cronica sia il fatto primario e che determini un'atrofia del « tessuto che dall'indietro progredisce verso l'interno. *Si spiegherebbe bene « l'atrofia delle radici posteriori dal loro ingresso,* ma non si può ricavare « nessuna prova decisiva per ammettere tal rapporto nè dai sintomi, nè dalla « distribuzione anatomica del processo, nè dall'analogia con le altre forme « della meningite spinale cronica. Pare al contrario più verosimile che « l'atrofia delle fibre nervose sia il punto di partenza del processo, che si « tratti quindi secondo l'espressione di Charcot di una sclerosi parenchi- « matosa ».

Ho ripetuto letteralmente queste parole di Leyden perchè anche ora rispondono, come vedremo, in gran parte alla verità.

Sarebbe inutile riportare qui con dettaglio tutta la storia dei progressi delle conoscenze patogenetiche sulla tabe dorsale. Per un certo tempo il concetto che la tabe fosse una mielite dei cordoni posteriori ebbe pure il suo credito (2), ma tutte le dottrine tendenti a considerare il processo morboso di origine infiammatoria, perdettero molto della loro importanza con lo sviluppo delle conoscenze sulle malattie sistematiche dei centri nervosi. L'era moderna di questa dottrina comincia dalle ricerche anatomopatologiche di Flechsig (3), da cui risultò che le lesioni della tabe iniziale corrispondono fondamentalmente ai sistemi embrionali dei cordoni posteriori. Flechsig, in base a ricerche eseguite sotto la sua direzione da Trepinski, dimostrò nel 1890 che le radici posteriori si sviluppano per lo meno in quattro sezioni, ciascuna delle quali ha la sua determinata posizione nella sezione dei cordoni posteriori (la zona di Lissauer compresa); egli dimostrò anche che in alcuni casi di tabe incipiente erano colpiti tratti dei cordoni posteriori corrispondenti ai suoi sistemi radicolari embrionali. Questa pubblicazione di Flechsig diede la prova, molto desiderata a quel tempo, che la tabe è una malattia di sistemi anatomici; di più, ed è questa la parte più interessante e fu a torto poco apprezzata dagli ulteriori studiosi, fu la

prima dimostrazione precisa che le lesioni tabetiche dei cordoni posteriori corrispondono alla distribuzione intraspinale delle radici posteriori.

Non è ingiusto l'affermare che la teoria radicolare delle lesioni tabetiche dei cordoni posteriori ebbe in questi studi la prima dimostrazione scientifica, ciò che ora si ricorda di rado; mentre molto si ricordano gli scritti successivi di cui ora parlerò, scritti che misero in rapporto le lesioni tabetiche con i risultati sperimentali già noti di Singer e Münzer, i quali con tutt'altro metodo dimostrarono che il cordone posteriore è fondamentalmente costituito dalle radici posteriori; e non parmi sia illecito l'affermare che quando due anni dopo per opera di Pierre Marie e di Redlich fu introdotto nella scienza la teoria radicolare della tabe, non può dirsi si trattasse di una dottrina nuova, ma di una dottrina ignorata o non apprezzata da molti. Marie ebbe invero molto merito poichè diede alla sua esposizione una grande efficacia, appoggiando la sua dottrina alle classiche ricerche di Singer e Münzer ed ai risultati della embriogenesi dei gangli spinali e dei cordoni posteriori, come risulta dagli studi di His. Fece a quel tempo molta impressione l'affermazione di Marie che cioè la lesione iniziale doveva trovarsi nelle cellule d'origine delle fibre radicolari posteriori (gangli spinali), ed il rimprovero da lui mosso al Flechsig, che era un far troppo onore al cordone nervoso l'ammettere che questo abbia una esistenza abbastanza indipendente da ammalare per conto suo. Marie non ricordò in quel momento che il primo a parlare di zone radicolari nel cordone posteriore ed a riconoscere che la loro topografia era identica a quella delle lesioni di molti casi di tabe era stato il Flechsig, ed ebbe il torto di non riconoscere che, in quanto a precisione anatomica, lo studio di Flechsig segnava un progresso grande nella conoscenza della costituzione radicolare del cordone posteriore.

Marie combattè la teoria meningea e la teoria vascolare della sclerosi posteriore (Adamkiewicz, Buzzard) ed ammise, seguendo in ciò Strümpell che le lesioni iniziali della cellula del ganglio spinale fossero dovute alla tossina sifilitica. Redlich (1892) sulla scorta di 20 osservazioni anatomo-patologiche arrivò anche lui a questa conclusione « che nella degenerazione « tabetica dei cordoni posteriori, nei casi non complicati, si tratta esclusi- « vamente di una affezione delle radici posteriori nel loro decorso intrami- « dollare e che le immagini che ci presentano i cordoni posteriori dege- « nerati sono completamente d'accordo con quel che si sa sul decorso delle « fibre radicolari posteriori ».

Il modo di figurare questo decorso secondo Redlich non differisce in nulla da quello di Singer e Münzer: anche egli ammette l'origine endogena delle fibre che stanno immediatamente indietro alla commessura posteriore. Alle altre prove che l'origine delle lesioni tabetiche è radicolare aggiunse

anche lo studio e l'interpretazione di quei casi di tabe in cui le alterazioni sono segmentali: osservò inoltre che nell'insieme le alterazioni delle radici nel loro decorso extra midollare sono, a un dipresso, parallele al grado delle alterazioni dei cordoni pasteriori. Stabilita l'origine radicolare delle lesioni posteriori nella tabe, Redlich esaminò i gangli spinali, ma neppure a lui, come a Marie, e come a tutti coloro che in seguito hanno studiato le cellule ganglionari allo scopo di rinvenire in esse l'origine delle lesioni radicolari, riuscì di trovare alterazioni degne di nota.

Da questi studi di Redlich deriva quello che egli pubblicò in seguito insieme ad Obersteiner, poichè, se le lesioni spinali sono radicolari e non si trovavano nei gangli lesioni degne di nota, bisognava cercare nella radice stessa il punto di partenza delle degenerazioni ed è questo il primo studio fatto seriamente a questo scopo e ad esso si rilega il lavoro di Nageotte pubblicato due anni dopo e quello più recente dello stesso autore, che mi ha spinto al presente studio.

Obersteiner e Redlich ritennero necessaria una revisione dell'anatomia delle radici posteriori dal ganglio spinale fino al midollo. A questo scopo praticarono sezioni longitudinali attraverso il midollo spinale tali che colpissero le radici posteriori appunto nella direzione del loro ingresso nel midollo. Nei preparati ben riesciti si vede che in quei punti ove le radici posteriori attraversano la pia spinale esiste uno strozzamento della pia: le fibre nervose delle radici in questi punti sono più avvicinate l'una all'altra, anzi si vede in preparati del tutto normali, che esse perdono, per un breve tratto, la guaina midollare. Le fibre sottili che nel midollo costituiscono la zona di Lissauer, stanno riunite già nella radice posteriore extra midollare al lato laterale di questa, per poi entrare nella zona marginale: le fibre sottili formano come un mantello attorno alla sezione della radice posteriore il quale è discontinuo soltanto nel lato mediale di questa. Gli autori descrissero con molti dettagli la forma di tali strozzamenti, i quali costituiscono una formazione costante alquanto differente nelle varie sezioni di midollo e sempre con differenze, per ciascuna sezione caratteristiche. Lo strozzamento è più marcato nel midollo lombare e dorsale inferiore e nel rigonfiamento cervicale, cioè in quelle parti che più facilmente ammalano nella tabe. Obersteiner e Redlich affermano che nella tabe il tratto extra midollare delle radici posteriori spesso contiene ancora fibre nervose intatte, mentre queste mancano dopo lo strozzamento. Inoltre gli autori constatarono che nelle meningi costantemente si hanno alterazioni infiammatorie, cioè un ispessimento cronico: le meningi, le quali normalmente sono disposte attorno alle radici nel modo sopradetto, nella tabe sono notevolmente ispessite ed esercitano in questo modo una pressione notevolmente maggiore sulle radici posteriori: poichè la menin-

gite è cronica ed ha tendenza alla retrazione, basta la compressione per far degenerare le radici posteriori: ma anche i vasi che si hanno al fondo degli strozzamenti sono nella tabe ispessiti, dilatati e più numerosi: e questi vasi sclerotici aderenti alle radici, debbono contribuire alla loro degenerazione.

Questi i risultati fondamentali del lavoro di Obersteiner e Redlich. La teoria meningitica abbandona la superficie posteriore del midollo e si attacca alle radici e da ora in poi la ricerca delle origini delle alterazioni tabetiche in una lesione interstiziale non abbandona più le radici posteriori: due anni dopo Nageotte studiò tre casi, due di tabe semplice, uno di tabe complicato con demenza paralitica, ed in tutti descrisse una peri- e mesonevrite delle radici posteriori, limitata esattamente al tratto tra il ganglio spinale e l'ingresso nel sacco aracnoidale; in questo tratto Nageotte trovò una notevole proliferazione di cellule embrionali alla superficie interna del perinervio, mentre all'esterno di questo si aveva una infiltrazione che subiva gradualmente la trasformazione in tessuto connettivo. Una simile proliferazione con *fibrose* consecutiva occorre fra i singoli fascetti delle radici e li allontana l'uno dall'altro. La guaina durale mostra accumuli simili di cellule embrionali. Le arterie sono intatte; le pareti venose mostrano accumulo di cellule rotonde le quali si assomigliano notevolmente a quelle delle meningiti gommose. Le radici anteriori sono meno colpite. Al di là del ganglio e al di qua dell'ingresso nella dura sparisce completamente la grave alterazione delle radici posteriori. In un caso di demenza non complicato trovò Nageotte, soltanto una lieve perineurite: le fibre nervose erano ancora intatte. Da questo e dalla caretteristica localizzazione concluse Nageotte che l'alterazione del tessuto interstiziale costituisca il processo primario nella tabe dorsale: la degenerazione delle fibre nervose è sempre secondaria: le alterazioni delle cellule dei gangli sono da lui paragonate alle alterazioni nucleari che seguono la recisione di un nervo periferico: così le nevriti periferiche dei nervi motori che sono state osservate nella tabe dipendono dal fatto che a volte le fibre radicolari anteriori soffrono della stessa neurite radicolare: come vedremo, sono queste a un dipresso le stesse idee che Nageotte sostiene nei suoi più recenti lavori.

I concetti di Obersteiner, Redlich e di Nageotte sono stati oggetto di molte discussioni. Obersteiner (5) ha in molti casi studiato il tratto di radici posteriori incriminato da Nageotte e specialmente con tagli longitudinali: afferma di non aver mai potuto trovare l'alterazione perineuritica e interfascicolare; ma c'è di più: in tutti i casi la radice nervosa non riempie, al massimo, che i due terzi dello spazio perineurale, quindi non può essere compressa dalle membrane ispessite: di più le radici anteriori che stanno tanto vicine ed esposte agli stessi danni rimangono intatte. Contro tutte le

teorie che cercano la causa della tabe in una malattia confinata a un punto del tratto extraspinale delle radici posteriori oppose Marie (6) osservazioni di degenerazioni spinali in cui le alterazioni dei cordoni sono maggiori che quelle delle radici. Invero P. Marie si riferisce a casi di difterite nell'uomo, o di recisione dello sciatico negli animali, o di amputazione dell'arto inferiore, e non a casi di tabe.

In Francia la teoria dell'origine della tabe da processo interstiziale (sclerosi dei vasi) era sostenuta da una grande autorità (dal Dejerine); in Germania le opinioni erano molto divise; sopratutto ragioni di scuola determinavano l'orientamento degli studi fatti sulla questione ovvero erano dipendenti da simpatia per teorie speciali.

La nota teoria di Edinger ebbe l'effetto di determinare sfiducia contro le affermazioni di Obersteiner e Redlich che si fondavano solo su fatti anatomici ma di dubbia interpretazione.

Un indizio di questo stato delle tendenze si può avere leggendo le conclusioni eclettiche di Libert (7) in una dissertazione inaugurale apparsa nel 1895. Intanto la teoria neuronistica, allora dominante, faceva risolutamente rifiutare le dottrine dell'origine interstiziale da tutti, più o meno, i sostenitori della teoria dei neuroni. Per parlare solo delle opere che, o per la rinomanza dell'autore, o per la loro natura erano destinate a molta diffusione, ricorderò l'opinione espressa nell'opera di Babes-Marinesco (8), in cui quest'ultimo autore rifiuta decisamente le ipotesi sopra ricordate di Obersteiner e Redlich e di Nageotte e di Dejerine, ponendo l'origine della malattia nella parte intraspinale del neurone (collaterali delle radici posteriori), oppure nelle cellule del ganglio spinale. Da allora molte sono state le pubblicazioni rivolte a concepire la tabe come una malattia dei neuroni ed io mi limiterò ad indicare solo ove si trova riassunto il lavoro degli Autori che si sono occupati di questa prova (9).

Ma fermandosi a considerare solo gli studii diretti a ricercare le basi anatomiche delle teorie che ammettono come primaria la lesione interstiziale delle radici, troviamo che poche volte si è avuta la conferma delle osservazioni di Nageotte, di Redlich e di Obersteiner.

Dambacher (10) della clinica di Erb e nell' istituto patologico di Arnold trovò che le radici posteriori erano ammalate in *tutta* la loro estensione dal ganglio fino alla loro espansione, ciò che è in poco accordo con la teoria di una lesione localizzata a un tratto di essa; Schwarz (11) ebbe occasione di studiare tre casi in cui clinicamente si aveva il quadro della tabe incipiente; anatomicamente si notava un assai grave leptomeningite cronica con diversi gradi di alterazioni nervose. Nel primo si trattava con sicurezza di una meningite sifilitica con degenerazioni nel midollo come nella tabe incipiente; nel secondo di una meningite cronica cerebrospinale,

esito di una meningite acuta e successiva riacutizzazione col reperto di una tabe di media gravezza; nel terzo di una meningite postinfettiva con lievi degenerazioni. In due casi la storia dimostrava che la lesione meningea datava da decenni, e malgrado ciò, sia in questi casi dell'Atuore *come in tutti i casi raccolti nella letteratura sempre si tratta di tabe incipiente, mai di alterazioni midollari avanzate.*

Schwarz fece osservare che in uno dei suoi casi dove si erano constatati fenomeni acuti recentemente si aveva una neurite acuta radicolare e conseguenti degenerazioni spinali: ma in tutti, anche in quei tratti del midollo dove le meningi presentavano callosità importanti non si vedeva alcuna degenerazione radicolare, ciò che non fa ammettere una influenza puramente meccanica, compressiva, come determinante il processo degenerativo.

In altre ricerche fatte in casi accertati di tabe l'A. trovò ispessimenti meningei ma mai infiltrazioni come nei tre casi sopra detti: noto che nella discussione che seguì alla comunicazione di questi studi in una seduta della Società medica di Vienna, Redlich nel combattere le conclusioni dell'A. ammise che ci sono casi di tabe senza meningite (avrebbe dovuto dire senza gravi lesioni meningee) e questi, diciamo noi, sono i più comuni; e riferì su ricerche da lui fatte di controllo nel tratto delle radici posteriori incriminato da Nageotte, le quali diedero il risultato che le alterazioni descritte da detto autore sono incostanti.

Tutte queste contradizioni dovrebbero senz'altro condurci a concludere così: se sono incostanti le lesioni della pia all' ingresso delle radici del midollo, se sono incostanti le lesioni di Nageotte, se ci sono casi senza evidente meningite, se ci sono casi con grave meningite e poche o nulle lesioni tabetiche o tabiformi; il processo patogenetico della tabe deve ricercarsi in una lesione primaria delle fibre radicolari, oppure deve ammettersi che l'apparenza anatomo-patologica della tabe ed alcuni quadri morbosi frusti della medesima possano avere una patogenesi differente?

Riservandomi in seguito l'ulteriore esposizione della letteratura, mi fermo sopra un punto al quale ho cercato di contribuire con le mie osservazioni.

*
* *

Nella tabe è la meningite cronica un fatto costante?

Come abbiamo veduto, la risposta anatomo-patologica a questa interrogazione è varia: in alcuni casi segni di infiltrazione meningea e di ispessimento sono evidenti, non così in altri casi: un nuovo metodo di indagine sempre più esteso, quale è lo studio del liquido encefalo-rachideo, permette di dare alla interrogazione una risposta più sicura.

Non mi pare opportuno ripetere in questo studio la storia recente ma tanto nota dei risultati citodiagnostici della puntura lombare; introdotta nella medicina da Quincke molti anni fa, ha acquistato una grande importanza in Francia insieme a tutte le altre ricerche citodiagnostiche che in questo paese hanno avuto tanto sviluppo. I nomi di Widal, Ravaut, Sicard, Dupré, Devoux sono strettamente legati allo sviluppo delle conoscenze citodiagnostiche in genere e in ispecie del liquido encefalorachideo.

L'esame citologico del liquido encefalo-rachideo nelle malattie croniche del sistema nervoso ha dato risultati che si possono riassumere così: Il liquido encefalo-rachideo nelle nevrosi si presenta limpido, anche dopo lunga centrifugazione non lascia che un minimo deposito di elementi figurati, 3 o 4 nel campo visivo di un ingrandimento di 3 a 400 diametri (Sicard). In molte malattie organiche il numero degli elementi figurati rimane normale, in alcune è aumentato. Allora si parla di una *grande reazione* (Ravaut) quando si hanno 20-150 o più elementi figurati (linfociti) nei singoli campi di un obbiettivo a immersione; di *reazione media* quando in egual campo si numerano 7-20 linfociti; di *reazione discreta* quando se ne numerano da 4 a 6 e di *reazione nulla* quando la cifra dei linfociti è di 2 o 3, o non se ne trova alcuno. A questa classificazione di Ravaud sono state fatte obbiezioni (Nissl), viste le difficoltà tecniche di distribuire sempre in un modo uniforme il fondo del tubetto affilato di centrifugazione, e Nissl preferisce di parlare di reperto, positivo con molti elementi (come è nella maggior parte dei casi di demenza e di tabe) e di reperto positivo con poche cellule ma certo più del normale. Senza entrare nei dettagli della tecnica, sia del raccogliere il liquido, sia del metodo di colorazione, espongo subito i risultati citodiagnostici da me ottenuti nella tabe per confrontarli poi con quelli degli altri autori e tornare infine alla questione principale.

Dei casi presi in esame cercati nei vari ospedali di Roma, ometto le storie cliniche per brevità, citandone solo i nomi; erano tutti casi di tabe manifesta che durava già da più anni, nè ebbi la fortuna di incontrarmi in un caso di tabe incipiente:

Caso	I. — S... M...,	ospedale Santo Spirito,	sala Benedettini.
»	II. — F... A...,	id.	id.
»	III. — B... G...,	id.	conservatorio.
»	IV. — A... D...,	id.	id.
»	V. — B... A...,	id.	sala San Carlo.
»	VI. — N... V...,	ospedale Sant'Antonio.	
»	VII. — C... R...,	ospedale Consolazione.	
»	VIII. — A... A...,	ospedale Santo Spirito,	sala Santa Maria.
»	IX. — B... G...,	id.	sala Baglivi.
»	X. — M... A...,	ospedale Sant'Antonio.	
»	XI. — D... R...,	id.	
»	XII. — F... A...,	ospedale Santo Spirito,	sala Santa Maria.
»	XIII. — A... N...,	id.	id.

*
* *

Dico subito che in nessun caso ebbi ad osservare accidenti molesti dalla puntura lombare; mentre dopo punture da me praticate in malati di altre malattie nervose, spesso ebbi a notare cefalea persistente, per 3 o 4 giorni, nulla di molesto notai nei miei casi di tabe. In uno anzi (A... A... VIII), tormentato da vivissimi dolori lancinanti, questi diminuirono assai, anzi quasi rimasero assenti pel periodo di un mese, fatto già rilevato da altri autori, ciò che per altro non invogliò il malato a ripetere la piccola operazione. In tutti i casi il liquido fluiva dall'ago con un discreto zampillo, tale che, come ho potuto persuadermi col confronto di soggetti normali, mi è permesso ammettere che il liquido fosse sotto pressione aumentata.

Il liquido appena estratto era centrifugato per 20 minuti primi con una centrifuga che si spingeva alla massima velocità: già dall'esame ad occhio nudo della parte affilata del tubo si può dare un giudizio se il reperto è abbondante, o nullo, perchè nel primo caso nel fondo si vede una lieve nubecola. Colle note precauzioni questa nubecola si stende su coproggetti e dal centrifugato di sei a otto cmc. di liquido encefalo-rachideo si possono allestire parecchi preparati.

Il reperto è stato in tutti i casi positivo ed abbondante meno in uno nel quale era scarso (caso XII). Istologicamente era fatto da linfociti, da qualche globulo rosso e da pochi leucociti polinucleati.

I linfociti avevano l'aspetto già noto di questi reperti: sono cellule assai piccole con un nucleo rotondo e con una piccola insenatura: il nucleo si colora fortemente tanto coi colori di anilina come con l'ematossilina, e male ci si riconosce struttura. Il protoplasma è scarsissimo e forma un piccolo orlo attorno al nucleo, a volte non si vede affatto sì che pare di vedere solamente dei nuclei intensamente colorati. Questi linfociti hanno dunque tutti i caratteri dei piccoli linfociti del sangue dal quale certamente derivano.

La linfocitosi non mostrò grandi varietà nei casi da me studiati; salvo tre casi, si trattò sempre di un reperto abbondante. Erano tutti casi di tabe avanzata, l'ultimo, in cui la sintomatologia era limitata al segno di Argyll Robertson ed alla abolizione dei riflessi e a disturbi vescicali, presentava una linfocitosi non minore di quelli che presentavano una sindrome completa; anzi in taluno di questi il reperto era assai meno ricco: già è noto da molte osservazioni che si può avere anche un reperto abbondante con un complesso sintomatico limitatissimo. Le mie non numerose osservazioni non sono dunque che una conferma di quanto è già accertato da molti altri lavori. Oramai si può stabilire la legge: *la tabe dorsale e*

la demenza paralitica sono accompagnate quasi costantemente da linfocitosi.

Dal punto di vista diagnostico l'interesse è per la demenza assai superiore che per la tabe, poichè solo per la prima delle due malattie possono occorrere difficoltà diagnostiche. Alla regola sopradetta le eccezioni sono assai rare, ma pure debbono essere ricordate; debbo dir subito che l'assenza di un reperto positivo si è più spesso riscontrata nella tabe che nella demenza; così ad esempio Armand Delille e Camy su 13 casi di tabe di varia età, solo in 4 ebbero reperto positivo e Dejerine già nel 1902 alla Società di nevrologia aveva comunicato reperti negativi in casi di tabe accertata: Dupré riferisce di Joffroy, che questo autore su 46 paralitici ebbe tre risultati negativi e così altri autori ebbero di tanto in tanto a incontrarsi con qualche reperto negativo; mà il numero delle osservazioni con linfocitosi è talmente grande che le poche eccezioni non possono diminuire il valore diagnostico, quantunque permettano qualche discussione sulla importanza che a questo reperto può darsi nella interpretazione patogenetica della malattia.

È importante ricordare che la linfocitosi si ha anche in casi appena iniziali di paralisi e di tabe e pare che possa precedere ai disturbi iridei, alla disartria, all'amnesia (Joffroy, A. Marie, Duflos), sarebbe interessante studiare il liquido encefalo-rachidiano in quei casi in cui dei dolori lancinanti come unico sintoma danno in un sifilitico la presunzione di una lesione radicolare.

I limiti del lavoro non mi permettono di presentare le più recenti statistiche, tanto più che la letteratura su questo argomento va ogni giorno crescendo, ciò che si comprende facilmente, visto l'interesse diagnostico e la facilità del metodo; a me preme invece di rivolgermi la domanda: che valore hanno i dati chimici e i dati citologici ricavati dall'esame del liquido cerebro-spinale per la questione patogenica?

I sostenitori della teoria meningea (Nageotte) (12) trovano in questi reperti un validissimo appoggio; « è questa meningite sifilitica che bisogna svelare in tempo se si vuole in tempo curare la tabe », così dice a un dipresso Nageotte; ma sono la linfocitosi e l'aumento di albumina del liquido cerebro-spinale la espressione della *siphilose généralisée des méninges* che conducono alla atrofia tabetica delle radici?

Intanto è di interesse fondamentale sapere che influenza ingeneri la infezione sifilitica sui caratteri del liquido cerebrospinale.

Ravaut (13) riporta l'esame di 84 donne malate in periodo secondario della sifilide e fa impressione la lettura delle sue importantissime storie cliniche. Con molta giustezza egli stabilisce che in generale la reazione del liquido cerebrospinale si riscontra quando si incontrano affezioni cutanee

profonde o intense; si trova in iriti, in casi di paralisi facciale periferica in sifilitici, e manca quando sono assenti segni visibili della infezione sifilitica, o quando sono passeggieri.

« Schématiquement l'on peut donc dire que toute manifestation cutanée « intense et persistente de la syphilis secondaire coincide dans la plupart « des cas avec une réaction du coté du système nerveux. Actuellement « nous ne pouvons que constater le parallelisme entre ces deux réactions: « ce sont, pensons-nous, deux manifestations différentes de la syphilis qui « frappe ainsi deux systèmes qu'elle affectionne particulièrement ».

I malati di Ravaut non presentavano sintomi da parte del sistema nervoso, salvo, taluni, la cefalea.

Va inoltre ricordata la frequenza del reperto positivo in casi di sifilide dei centri nervosi, ma senza tabe: in 13 casi di emiplegia sifilitica, 12 volte fu constatata linfocitosi (Widal e Lamière) mentre su 13 casi di emorragia, o rammollimento, solo in due fu trovato aumento dei linfociti.

Senza aumentare le citazioni abbiamo già veduto che siamo in possesso di un numero sufficiente di fatti dai quali può cavarsi una conclusione che suona molto simile a quella del Ravaut. Il veleno sifilitico ha per le meningi una predilezione speciale: fino dai primi stadi della infezione, l'azione del veleno si fa sentire su questi organi, determinando in essi una manifestazione per cui la secrezione normale delle meningi viene alterata, nel liquido segregato il contenuto di albumina aumenta, e appaiono in esso elementi figurati non esistenti, o scarsissimi nel normale: quantunque si possa dimostrare che queste modificazioni occorrono in altre malattie del sistema nervoso (epilessia, sclerosi a placche, ecc.), in cui si abbia una irritazione meningea, è impossibile non riconoscere l'importanza colossale di queste modificazioni nella sifilide.

L'esperienza clinica già sapeva da un pezzo che influenza abbia la sifilide sul sistema nervoso centrale, ma nessuno poteva pensare che questa già si dimostrasse con segni visibili in un periodo così precoce dell'infezione.

Il processo morboso che si manifesta coll'aumento dell'albumina e colla linfocitosi deve chiamarsi una meningite?

Debbo io seguire in questo punto la riserva di scrittori molto competenti?

Nissl si propone molte domande che lo conducono a concludere che l'aumento degli elementi cellulari nel liquido cerebro-spinale non è necessariamente una prova dell'esistenza di una meningite: egli dice che sono talmente scarse le nostre conoscenze sul modo di formazione del liquido cerebro-spinale che tutto quello che può affermarsi sui rapporti tra questo e i linfociti non può considerarsi come dimostrato.

Secondo Sicard nell'interno del parenchima nervoso un gettone vascolare sarebbe composto:

1° di un vaso sanguigno;

2° di una prima guaina linfatica contenente gli elementi della linfa;

3° di una seconda guaina connettiva con contenuto limpido: il liquido encefalorachideo.

Allo stato normale v'è indipendenza tra queste due specie di guaine, ma se sopravviene una causa meccanica, infettiva, o tossica, la sottile lamina connettiva sarà rotta e gli elementi leucocitari usciranno e passeranno negli spazi sottoaracnoidei. Sono esatte queste considerazioni di Sicard?

Nissl mostra di dubitarne, ma quello di cui non si può dubitare è che esistono nel liquido encefalico dei sifilitici, tabetici, ecc., modificazioni le quali stanno ad indicare un'alterazione delle pareti vasali, non si comprenderebbe altrimenti l'aumento dell'albumina e la comparsa di elementi che normalmente non esistono o esistono appena nel liquido stesso; siano pur lievi queste alterazioni, non abbiamo che un solo nome per esse in patologia generale e dobbiamo chiamarle infiammatorie. *Quello che non è lecito di supporre* è che queste alterazioni siano il primo stadio di una alterazione più grave che conduca in seguito a quella particolare meningite cronica da cui deriverebbero le lesioni tabetiche: quest'affermazione non so se sia stata fatta in maniera così esplicita, ma è inclusa nelle conclusioni sopra riportate del Nageotte, e traspare da tutto quello che scrivono in questi ultimi anni gli autori francesi.

Per Nageotte il problema della patogenesi della tabe è bello e risoluto: si ha una meningite cronica, una sifilide meningea tardiva; l'alterazione si propaga alle radici posteriori, determina una neurite interstiziale da cui originano lesioni midollari, le quali non sono che lesioni ascendenti.

In questo modo il problema della tabe non presenta più le oscurità da cui è circondato finora: sparisce il concetto, certo poco soddisfacente, delle lesioni parasifilitiche e tutto si riduce alle ordinarie manifestazioni della sifilide: gli accumuli cellulari perivenosi sono da lui interpretati come gomme e tutto il processo meningeo non è che una infiltrazione sifilitica che si rilega alle infiltrazioni gommose.

Rimanendo sul terreno anatomo-patologico, chi guarda le figure di Nageotte deve convenire che nelle alterazioni meningee vascolari non c'è nulla di caratteristico. I casi da lui figurati si distinguono invece per una infiltrazione piuttosto marcata delle meningi e dei vasi, è forse perchè egli ha avuto a che fare con casi di paralisi generale: essendo in questi l'alterazione a decorso più rapido, la *reazione* meningea è, naturalmente, più spiccata.

Abbiamo poco sopra veduto che la particolare localizzazione neuritica da lui descritta non è da tutti considerata come costante, ma anche esaminando le figure 10 e 11 della sua pubblicazione chi può dire che l'infiltrazione sia *comprimente* la radice? L'essere sane le fibre contigue non è una buona ragione per affermarlo, nulla si vede che accenni ad una compressione delle fibre nervose vicine; così anche chi esamini le sue figure che illustrano il processo endoneuritico, non può persuadersi che fu l'alterazione interstiziale la causa di tutto. Nageotte dice: l'estensione più grande delle lesioni congiuntive (su quella degli elementi nobili) parla in favore della teoria che la lesione congiuntiva stessa fu la prima ad apparire, ma non ne dà alcuna prova. Una prova importante invece contro la sua dottrina la porta egli stesso nel suo esame comparativo delle alterazioni dell'elemento nobile delle radici anteriori e delle posteriori.

« Les racines antérieures toujours altérées dans leurs appareil conjonctif sont très souvent atteintes dans leur élément noble »; l'alterazione consiste in una lesione interstiziale e parenchimatosa, ma ciò che ne forma il lato caratteristico è che un certo numero di fibre si sono distrutte e poi si sono rigenerate. Nageotte descrive con molto dettaglio questo processo, e questo è forse uno dei punti più interessanti della sua esposizione, perchè i processi degenerativi e rigenerativi sono descritti con molta esattezza e con molti dettagli. Egli pone in rapporto le descritte lesioni col fatto che le atrofie muscolari non sono nella tabe eccezionali. *Ma nella radice posteriore si ha un processo di atrofia senza tendenza alla rigenerazione che termina verosimilmente con la distruzione completa dell'axone.*

Ciò dimostra che l'alterazione della fibra nervosa delle radici posteriori occorre per ben altro processo del quale il processo interstiziale è soltanto una parte: le alterazioni delle fibre nervose cominciano nel midollo e arrivano lentamente fino al ganglio.

A me pare che, a meno di condizioni eccezionali, difficilmente si può acquistare la convinzione dell'origine interstiziale di molti processi morbosi dei centri nervosi: dovunque ha luogo una lesione degenerativa anche secondaria delle fibre nervose, si riscontrano alterazioni perivasali, infiltrazioni di cellule rotonde, cellule plasmatiche, ecc., le quali non sono altro che la infiammazione asettica che si svolge attorno al corpo estraneo; o stanno a indicare processi fagocitari originati dal tessuto connettivo e dai vasi.

Alterazioni meningee reattive si riscontrano non solo nella tabe ma anche nella sclerosi laterale amiotrofica, sia semplice, sia accompagnata da lesioni tabetiche, nella sclerosi a placche od anche in degenerazioni secondarie. Nessuno può credere che anche queste malattie siano d'origine meningea, invero la citodiagnosi che dà per la tabe un reperto quasi costan-

temente positivo, dà di rado un tale reperto nelle malattie sopra ricordate. Ma che difficoltà ad ammettere che la alterazione parenchimatosa determinata dal virus sifilitico non porti con sè una più intensa reazione meningea? In questo modo si spiegherebbe che la lesione meningea non resta esclusivamente limitata alle zone posteriori del midollo ma si avanza anche verso le regioni anteriori ove forse dà origine alle lesioni radicolari anteriori assai meno gravi, riparabili e di poca importanza nella storia clinica della tabe.

Chi ha voluto seguire questa esposizione avrà rilevato che ho evitato di entrare in qualsiasi modo nelle teorie generali.

Per i seguaci della dottrina dei neuroni, ed ancora sono tanti e valenti, la discussione presente è inutile: essi concepiscono la malattia come una alterazione dell' intero organismo elementare nervoso, e sono i tratti più lontani di esso dalla cellula quelli che per primi si ammalano, nè per essi c'è motivo di ammettere, che la tabe, tipo di malattia dei neuroni, possa essere dovuta ad un comune processo sifilitico. Ma la discussione è sempre giustificata di fronte a reperti anatomici che appaiono nuovi, o davanti a metodi nuovi di ricerca quali quello dell'esame del liquido cerebro-spinale.

* * *

Mi sia permesso di aggiungere che chi considera il processo patogenetico al lume dei dati che possono ricavarsi dall'esame delle meningi e del tratto extra spinale delle radici posteriori, *restringe considerevolmente* il suo campo d'investigazioni. Non meno importanti delle lesioni radicolari sono altre lesioni nella tabe.

È possibile ricondurre a un processo di perineurite le alterazioni del nervo ottico in quei casi in cui dall'inizio di un indebolimento visivo e dal primo apparire dei sintomi oftalmoscopici fino alla cecità completa decorrono poche settimane ed anche pochi giorni? Neppure le più violente nevriti ottiche, le vere lesioni infiammatorie, quali si vedono nei tumori, conducono tanto presto alla cecità quanto alcune atrofie primarie tabetiche. Inoltre sappiamo che molti casi di paralisi oculare sono di origine nucleare; l'atrofia della lingua che si accompagna alla paralisi della corda vocale dello stesso lato, è parimenti una lesione nucleare; come è possibile ricondurre queste alterazioni tanto frequenti nella tabe ad alterazione di nevrite radicolare?

* * *

Quando una causa morbosa determina un'alterazione del tipo di quelle che conducono ad una lenta sclerosi di un organo con un aumento del

tessuto interstiziale, dobbiamo pensare che l'agente patogeno influisce contemporaneamente nel tessuto fondamentale e nel tessuto di sostegno. Nel primo si compiono processi regressivi a volte accompagnati da fenomeni di rigenerazione, nel secondo alterazioni progressive, le quali possono essere limitate alla semplice sostituzione del tessuto distrutto o possono acquistare una certa autonomia ed andare anche al di là di quello scopo, determinare aumento di volume dell'organo, e sono, ora sì ora no, seguite da una retrazione. Più l'alterazione è acuta e più spiccati sono i processi reattivi.

Nel sistema nervoso centrale i processi reattivi sono dati dai tessuti connettivi, i processi di sostituzione dalla nevroglia.

*
* *

Con questi principî, che sono in fondo quelli stabiliti più di 25 anni or sono da Weigert, può benissimo comprendersi la patogenesi della tabe dorsale.

La sifilide determina una degenerazione a decorso più o meno rapido degli elementi nervosi, e questo è il fatto primario. Le alterazioni meningee e vascolari sono reattive.

LETTERATURA.

1. Klinik der Ruckenmarkskrankheiten.
2. ERB. *Malattie del midollo spinale nel trattato di Ziemsen.*
3. Neurologisches Centralblatt, 1890.
4. NAGEOTTE. Bulletin de la Société Anat., nov. e dec. 1894.
5. OBERSTEINER. *Bemerkungen zur tabischen Hinterwurzelerkrankungen.* Obersteiner Institutes, 1895, Wien.
6. P. MARIE. *Sur l'incongruence entre les lésions des fibres radiculaires intramédullaires et les lésions des tracs des racines.* Mémoires et bulletins de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, juillet 1894.
7. SIEBERT. *Die Eintrittstellen der hinteren Wurzel ins Ruckenmark und ihr Verhalten bei Tabes dorsalis.*
8. BABES MARINESCO. *Lesioni dei cordoni posteriori di origine esogena.* Atlante di anatomia patologica del sistema nervoso centrale.
9. GEREST. *Les affections nerveuses systématiques et la théorie des neurones.* Paris, Baillière, 1898.
10. DAMBACHER. *Untersuchungen über das Verhalten der hinteren Wurzel bei einer Falle von Tabes dorsalis.* Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, 1898.
11. SCHWARZ. Zeitschrift für Heilkunde, 1897.
12. NAGEOTTE. Presse médicale, dicembre 1902-3 gennaio 1903.
13. RAVAUT. *Le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques en période secondaire.* Annales de Dermatologie et Syphilographie, Tom. IV, pag. 537.

Per la letteratura della citodiagnosi nelle malattie croniche del sistema nervoso, oltre gli autori che venni citando, ricordo i seguenti scritti riassuntivi sui quali mi sono orientato nella questione:

1. SICARD. *Le liquide céphalo-rachidien.* Paris.
2. VIDAL, SICARD. *La ponction lombaire.* Traité de pathologie générale de BOUCHARD.
3. NISSL. *Die Bedeutung der Lumbalpunktion für die Psychiatrie.* Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie.

III.

Sulla Sindrome di Avellis

per il Prof. CAMILLO POLI
docente di oto-rino-laringoiatria nella R. Università di Genova,

(*Sunto della Relazione al IX Congresso della Società Italiana di Laringologia, Otologia e Rinologia* — Roma, ottobre 1905) (1).

La forma clinica rappresentata dalla associazione di una paralisi unilaterale dei muscoli laringei con quella di altri distretti muscolari dello stesso lato, non era sfuggita agli osservatori del primo periodo laringoscopico, dal 1864 in poi.

Nel 1891, nella clinica di Moritz Schmidt, il dottor Avellis richiamava l'attenzione sul fatto che su 150 casi di paralisi laringea unilaterale in 10 si associava una paralisi omolaterale del velo pendolo.

Per quanto l'osservazione non fosse nuova, ciò non pertanto tale richiamo valse all'Avellis, per parte specialmente di laringologi francesi, il merito di vedere segnalata col suo nome la sindrome caratterizzata della emiplegia faringolaringea.

Dal 1891 in poi i casi di emiplegia faringo-laringea semplice o associata a paralisi omolaterali di distretti muscolari contigui, come quelli dello sterno-cleidomastoideo e trapezio o della lingua, andarono crescendo, cosicchè il materiale clinico è ormai così numeroso che ci sembra venuto il tempo di doverlo analizzare e coordinare così da preparare gli elementi per un giudizio sintetico.

A tale scopo, facendo punto di partenza dai casi di emiplegia faringo-laringea (sindrome di Avellis), furono raggruppati in diverse sezioni i vari casi nei quali tale sindrome va gradatamente allargandosi e complicandosi per l'aggiunta di altri elementi a lei affini dal punto di vista anatomico e funzionale.

I 71 casi pertanto, raccolti nella letteratura, furono classificati diversamente, secondo che essi rappresentano delle forme che diremo *genuine* o delle forme *associate* o *sintomatiche*.

Sotto l'indicazione di forme *genuine* furono raggruppati, oltre i casi di emi-

(1) Il lavoro completo e documentato colle storie cliniche, comparirà negli Atti del Congresso.

plegia faringo-laringea classica (sindrome di Avellis), quelli in cui a tale forma si accompagna una paralisi dei muscoli della spalla (Schulter- Gaumen- Kehlkopflähmung) o della lingua (*sindrome di Huglings- Jackson* o Zungen- Gaumen-Kehlkopf und Nackenmuskellähmung).

Sotto l'indicazione di forme *associate* furono registrati i casi nei quali, a una di queste sindromi tipiche, si associarono paralisi di altri distretti muscolari per parte di lesioni di nervi cranici o spinali. In tali casi una delle sindromi sopra citate è generalmente sintomatica di una lesione centrale dell'asse cerebrospinale.

Accanto a queste forme tipiche figura un'altra serie di casi che, per lo scambiarsi del lato della paralisi o per un complesso nosologico poco comune, furono indicati quali forme *crociate* o *forme atipiche.*

I. — Forme genuine.

A) *Casi di emiplegia faringo-laringea* (sindrome di Avellis). — Dei 18 casi raccolti, 12 riguardano uomini e 6 donne di età adulta, fra 21 e 72 anni.

Il *lato della lesione* è in 11 casi a sinistra, in 7 a destra.

Ad eccezione di un caso di Mann, in cui l'autopsia dimostrò, oltre un sarcoma del pericardio, una ipertrofia del lobo destro della tiroide comprimente il ricorrente, negli altri casi il *momento eziologico* fu dedotto in base a presunzioni cliniche.

In tre (Mann, Moliniè, Traumann) un'origine traumatica nel decorso del ricorrente era chiara. In 9 fu invocata una lesione dei nervi o per compressione o per processo infiammatorio. In 2 casi ogni presunzione eziologica era impossibile. In tutti pertanto, in cui si potè riconoscere una causa, la sede della lesione deve ritenersi periferica.

Per quale ragione poi in taluni casi, in seguito a una lesione esercitata solo lungo il tronco del ricorrente, a una paralisi della corda vocale si sia associata una paralisi della metà corrispondente del velo palatino non è ben chiaro. Le ipotesi di Mann di una degenerazione ascendente o lungo le vie motrici, o lungo le presumibili vie sensitive del ricorrente e una conseguente lesione nucleare delle fibre destinate al velo-pendolo, o la possibilità di una innervazione di quest'ultimo, esercitata in via eccezionale dal ricorrente, non possono finora risolvere la questione.

In tutti i casi, il facciale fu trovato integro, epperò resta esclusa l'ingerenza di questo nervo nella motilità del velopendolo.

La *sintomatologia* dell'emiplegia faringo-laringea è subiettiva e obiettiva.

Fra i sintomi subiettivi predomina il facile rigurgito di liquidi dal naso durante la deglutizione, disturbo che però si va generalmente presto correggendo.

Obiettivamente ri riconosce una emiplegia del velo da un deciso stiramento della parte sana verso un lato della parte mediana durante la fonazione per

opera del peristafilino esterno. Da parte del laringe, e sulla situazione della corda paralizzata, è in 5 casi indicata la posizione cadaverica; in 3 la mediana; in 1 la intermedia; in 1 finalmente la corda si segnala come immobile e flaccida (Molinie).

Il modo di manifestarsi dei fenomeni nella emiplegia faringea non è sempre costante. In 7 casi la paralisi del velopendolo si manifestò contemporaneamente a quello della laringe; talora, come nei casi traumatici, anche in modo improvviso. In 4 casi la paralisi della corda vocale precedette chiaramente la paralisi del velopendolo. In nessun caso si trova segnalato il fatto inverso.

Come *fenomeni concomitanti* di natura nervosa, in 3 casi si indica una ipoestesia faringea con assenza di riflessi, in un altro dei disturbi di stomaco e vomiti; in uno (Traumann) finalmente un acceleramento del polso sino a 180 al m'. In un caso si notò una intensa ipersecrezione salivare.

Il *decorso* e l'*esito* non sono indicati in 9 casi. In 4 i fenomeni si riscontrarono, per un tempo abbastanza lungo, invariati. In 3 casi si ebbe guarigione dopo un periodo da 3 giorni (Mann) a 2 mesi (Longhi). In 3 altri la malattia causale ebbe esito letale (2 casi di tubercolosi e uno di sarcoma).

B) *Casi di emiplegia faringo-laringea e muscoli della spalla omolaterali (trapezio e sterno-cleido-mastoideo).* — Si conoscono 9 casi, 5 uomini e 4 donne, fra 29 e 64 anni di età.

La lesione era in 5 casi a sinistra, in 4 a destra.

Il momento eziologico fu precisato dall'autopsia solo in 2 casi. In uno (Tapia) il vagospinale e il simpatico cervicale erano inglobati in un tumore situato al fondo della regione parotidea. In un altro (Poli) non si trovò nessuna macroscopica lesione periferica del IX, X e XI nel loro decorso periferico, e si pensò a una nevrite sifilitica di questi tronchi nervosi.

Negli altri casi fu segnalata una diretta lesione traumatica (Foubin), una nevrite infiammatoria delle due branche dello spinale (Lermoyez e Laborde), una probabile nevrite sifilitica (Tilley, Desvernine), una mal definita lesione in corrispondenza della fossa giugulare (B. Fraenkel), una forma isterica (Chauveau).

La sede della lesione si può pertanto ritenere (ad eccezione forse del caso di Chauveau) come periferica e precisamente pel ramo esterno (trapezio e sterno-cleido-mastoideo) e interno (velopendolo e corda vocale) dello spinale.

Quest'ultimo fatto ci illumina sulla etiologia dei casi riferiti nel gruppo precedente, confermando, dal punto di vista clinico, l'opinione che alla porzione bulbare dello spinale spetti l'innervazione della laringe per la via del ricorrente e del velopendolo per la via del ramo faringeo del vago.

La *sintomatologia* è analoga a quella presentata dai casi del gruppo precedente oltre i fenomeni relativi alla disturbata funzione del trapezio e dello sterno-cleido-mastoideo. Si notò che in questi casi la paralisi del trapezio non è completa, limitandosi alla sua porzione clavicolare.

L'esame elettro-diagnostico — quando è stato fatto — fece rilevare nei muscoli paralizzati i caratteri della reazione degenerativa.

Sul modo di succedersi dei fenomeni in 6 casi fu simultanea, in 2 anzi improvvisa: in 2 comparvero gradualmente prima i disturbi di motilità della spalla, poi della deglutizione e fonazione: in uno la raucedine precedette di 2 mesi la disfagia.

Sull'*esito* si sa che in 2 casi (Tapia, Poli) fu letale: in due altri (Desvernine, Chauveau) fu favorevole spontaneamente in 1, per una cura specifica nell'altro: in 2 (Foubin, Lermoyez e Laborde) la guarigione è stata parziale, persistendo la paralisi ricorrenziale.

C) *Emiplegia glosso-faringo-laringea ed eventualmente dei muscoli della spalla* (sindrome di Huglings-Jackson). — Furono raccolti 16 casi, 14 uomini e 2 donne, fra 23 e 61 anni.

Solo in 2 casi l'autopsia rivelò il momento etiologico: negli altri casi questo fu desunto da criteri clinici. Una lesione diretta dei fasci nervosi dell'XI e XII ed eventualmente del IX e X fu segnalata:

in 4 casi (di cui uno coll'autopsia) nel loro tratto intracranico (Schech, Bernhardt, M. Schmidt, Wiersma);

in 4 casi nel loro decorso extracranico (Israel-Remack, Traumann, Avellis);

in 1 caso nel foro-lacero-posteriore (Gradenigo);

in 5 casi (di cui uno con autopsia) la lesione fu *ritenuta* d'origine bulbare (Wiener, Huglings-Jackson, Stephen Mackenzie, Pel);

in 1 caso (Falb) fu segnalata la sifilide (nevrite);

in 1 la causa non è indicata;

Prevale pertanto anche in questo gruppo di casi la sede periferica della lesione. Dei casi ritenuti d'origine bulbare solo quello di Wiener, controllato dall'autopsia, che dimostrò degenerazione dei nuclei dell'ipoglosso, del vago accessorio e del fascetto respiratorio del lato destro parrebbe incontestabile. Ci si domanda però come si sia potuto avere una lesione centrale della porzione spinale dell'XI senza contemporanea lesione dei contigui nuclei dei nervi cervicali. Inoltre occorre osservare che in questo caso è pure segnalata la circostanza che il paziente era affetto da tubercolosi delle ghiandole cervicali.

Negli altri casi l'origine centrale della lesione fu solamente sospettata e tale sospetto non è scevro di critica.

La *sintomatologia* ripete le precedenti, a cui si sono aggiunti i disturbi subiettivi e obiettivi dell'emiatrofia linguale. I primi sono talora poco manifesti talora limitati a una difficoltà di masticazione e di fonazione.

Obiettivamente l'emiatrofia linguale è particolarmente rilevabile al deviare della punta verso il lato malato quando la lingua è posta in fuori (Heidenhein). Movimenti fibrillari sono segnalati in due casi.

La sensibilità tattile e gustativa, esplorata in 3 casi, fu trovata normale.

L'esame elettro-diagnostico in 1 caso (Traumann) mostrò una reazione degenerativa.

Un fatto, su cui importa richiamare l'attenzione, è che in 4 casi di questo gruppo (Bernardt, Pel, Israel-Remack, Avellis), analogamente ad altri 2 casi dei

gruppi precedenti (Traumann, B. Fraenkel) in mezzo al complesso sintomatologico indicante una lesione della triade nervosa costituita dal IX, X e XI, alla loro uscita dalla base del cranio, la *sensibilità della mucosa, della faringe e della laringe, nonchè i riflessi di queste regioni persistettero normali.*

Il fatto contrasta evidentemente collo schema classico attualmente accettato sulla innervazione periferica del laringe che accorda al laringeo superiore la funzione sensitiva.

Anche in tutti questi casi, ad eccezione di uno (Avellis), il facciale rimase integro. In questo caso forse la deviazione segnalata dell'angolo boccale va riferita (Gowers) alla lesione dell'ipoglosso.

Sul modo di manifestarsi dei fenomeni i casi raccolti c' insegnano che:

in 4 casi, fra cui i 3 da trauma, la manifestazione fu simultanea e improvvisa;

in 3 casi è indicato che prima comparvero disturbi da parte della faringe e della laringe e poi in seguito dei muscoli della spalla,

Sul decorso ed esito si conosce che:

in 2 casi l'esito fu letale, in 1 (Wiener) per paralisi respiratoria, nell'altro (Schech) per cachessia da tumore;

in nessun caso seguì la guarigione. Solo in 1 caso (Israel-Remack) fu notato che la paralisi del velo fu transitoria.

In alcuni – seguiti talora fino a tre anni — i fatti rimasero invariati.

II. — Forme associate o sintomatiche.

Dei 28 casi raccolti, 20 riguardano uomini e 8 donne di una età fra 5 e 61 anni.

Una lesione periferica di fasci nervosi multipli unilaterali fu riconosciuta come *momento eziologico* in 4 casi, di cui in *2 nel loro decorso extracranico* (un tumore delle ghiandole cervicali involgenti col IX, X, XI, XII, anche il VII, in un caso seguito da autopsia (Harmer): una ferita da taglio nella regione masseterina in un altro (Oltuszewski): in un terzo nel *loro punto di emergenza dalla base cranica* per una frattura di questa (Schlodtmann), e in un quarto finalmente fu sospettata *una affezione specifica meningea della base* involgente i nervi della parte destra (Turner).

In 17 casi il complesso sintomatico stava in rapporto con ogni probabilità con una lesione dell'asse cerebro-spinale e precisamente;

in 1 caso (Avellis) con una precedente apoplessia;

in un altro (Avellis) con una demenza paralitica;

in un terzo (Havilland Hall) con una poliencefalite subacuta;

in 2 casi (Avellis, Strazza) con una paralisi bulbare nel suo primo periodo;

in uno, riconosciuto all'autopsia (Eisenlohr) con una lesione unilaterale del bulbo nella sua metà sinistra raggiungente in basso il livello delle radici dei primi nervi cervicali e in alto il nucleo del motore oculare esterno, senza potersi affermare se si trattasse di un processo infiammatorio o di una trombosi;

in 1 caso (Jobson Horne) l'emiplegia faringo-laringea fu riconosciuta in una sclerosi disseminata;

in 1 (Poli) fu messa in rapporto ad una sclerosi laterale amiotrofica;

in 3 (Hoffmann, Tilley, Jobson Horne) a una siringomielia;

in 2 (Strazza) fu segnalata una tabe;

in 1 finalmente (Poli) una atrofia muscolare progressiva (tipo Aran-Duchenne);

in 1 caso una miotonia (Modena-Siccardi - Recanatesi).

L'isterismo fu riconosciuto come causa probabile in 2 casi (Semon, Avellis).

A una infezione cronica — la sifilide — devono riferirsi 4 casi (Moebius, Strazza, Huglings, Jackson); a una intossicazione saturnina e alcoolica, un caso (Remack); a una complicazione di una precedente sifilide con un trauma: 1 caso (R. Lake).

Completamente ignota rimase l'etiologia di 1 caso (Avellis).

Prevale pertanto in questi casi, a differenza dei precedenti, la sede centrale della lesione, e più precisamente la sede bulbare.

La questione se per taluni di questi, come quelli seguìti o associati ad apoplessia, demenza paralitica, poliencefalite subacuta, isterismo, si possa l'emiplegia faringo-laringea riferire a una origine corticale sembrerebbe già implicitamente risolta in senso negativo dal fatto, oramai accertato, che nessun caso incontestabile la letteratura laringologica possiede di paralisi laringea di origine corticale.

Viceversa si potrebbe muovere questione se per alcuni di questi casi, riferiti a miotonia, a tabe o a infezione celtica, la sede sia veramente bulbare, essendo noto come in taluni casi di paralisi del postico, d'origine tabetica, l'autopsia abbia dimostrato piuttosto una lesione periferica dei nervi che non una lesione nucleare.

Una sede nettamente bulbare parrebbe incontestabile per quei casi verificatisi in talune lesioni sistematizzate e più precisamente per la siringomielia. Importante a rilevarsi che in nessuno di questi la lesione si estendeva alla radice spinale dell'accessorio (sterno-cleido-mastoideo e trapezio).

La *sintomatologia* dei singoli casi si innesta sulla affezione primaria.

Quasi tutti i nervi cranici furono complicati nei diversi casi.

Da parte del 1°, fu in un caso (Avellis) rilevata la compartecipazione sotto forma di parestesie olfattive.

Per una lesione concomitante del 2° fu segnalata l'esistenza di nistagmo, miosi, ptosi, diplopia.

Il 5° fu trovato affetto, rilevandosi una emianestesia facciale del lato affetto.

Il 6° e 8° furono contemporaneamente lesi in un caso di frattura della base cranica.

Il 7° fu riscontrato coinvolto nella lesione in due casi. Il plesso cervicale superiore e il plesso brachiale furono pure in qualche caso trovati affetti.

Il *decorso* e l'*esito* furono nei vari casi subordinati alla affezione causale.

L'esito letale è indicato in 4 casi.

Una cura specifica antiluetica portò a guarigine in quattro casi; ne migliorò due altri. Spontaneamente migliorò il caso dovuto a traumatismo.

III. — Forme atipiche.

Volendo indicare sotto questo nome le forme nelle quali manca la rappresentanza tipica della emiplegia faringo-laringea, vi si possono raggruppare i casi di:

1° emiplegia glosso-laringea: tre casi;

2° emiplegia glosso-palatina: due casi;

3° emiplegia glosso-laringea e muscoli della spalla: un caso;

4° emiplegia laringea e muscoli della spalla: una serie di casi.

Dei tre casi di emiplegia glosso-faringea, in uno (Hirt) la sindrome morbosa fu preceduta da un attacco apoplettico: in un altro (Leudet) è segnalata una infezione celtica: in un terzo (Schiffers) la causa rimase sconosciuta.

Nei casi di emiplegia glosso-palatina, la causa fu chiara in un caso (Lermoyez) e dovuta a una adenopatia cervicale: oscura in un altro (Ascoli). I rapporti centrali del nucleo dell' ipoglosso con quelli dello spinale (Mingazzini) potrebbero dar luce sull'etiologia di questo caso.

In un caso di emiplegia glosso-laringea e dei muscoli della spalla (Tapia), la causa fu determinata da una ferita di corno al collo di un *banderillero*, un po' indietro dell'angolo del mascellare inferiore.

In casi di emiplegia laringea e dei muscoli della spalla, descritti da molti autori (Erb, Seeligmuller, Remack, Martius, ecc.), furono interpretati come la conseguenza di una lesione dello spinale nella sua branca interna ed esterna e nel suo tratto periferico.

IV. — Forme crociate.

Comprendono:

1° Un caso di paralisi glosso-faringea *destra* e dei muscoli della spalla omolaterali e paralisi della corda vocale *sinistra* (Huglings-Jakson). Per quanto M. Mackenzie lo consideri di origine bulbare, si può, per quanto sopra si è detto, ritenere di origine periferica.

2° Un caso di paralisi della corda vocale *sinistra* e della metà *destra* del velo palatino (Morelli-Mackenzie). L'autopsia dimostrò una infiltrazione infiammatoria *superficiale* del midollo allungato. Al taglio l'organo sembrava macroscopicamente sano.

3° Un caso di paralisi della metà *sinistra* del velo palatino e della corda vocale *destra* (Birkett). Causa sconosciuta. Si nota però una tumefazione dolorosa all'angolo della mascella.

***

Conclusioni. — La classificazione stabilita per i diversi casi di associazioni di una paralisi laringea con quella di altri distretti muscolari contigui, non ha nulla di assoluto, potendo i casi descritti come forme genuine, se meglio e più a lungo osservati, essere ascritti fra le forme sintomatiche.

Quantunque i dati anatomo-patologici forniti dall'autopsia siano ancora scarsi (solo 9 casi), pure si può fin d'ora affermare che:

1° Nei casi in cui la forma morbosa si presenta come sindrome genuina, la sindrome della lesione è periferica e preferibilmente lungo il decorso extracranico dei fasci nervosi e tanto più prossimo al loro punto di emergenza dal cranio quanto più la sindrome si presenta complessa.

2° Nei casi in cui la forma morbosa si presenta come epifenomeno di lesioni varie e complesse, la sede della lesione è spesso, ma non sempre, centrale e più precisamente bulbare.

Mentre il primo gruppo di casi ha una importanza laringologica, il secondo ha un significato più generale e acquista un alto interesse nella semeiologia nervosa.

IV.

Manicomio di Venezia (Sezione femminile di San Clemente)
Direttore E. Bonvecchiato

Del rapporto tra funzione mestruale e malattie mentali

per il dott. ALEARDO SALERNI, medico aggiunto.

Anche nelle donne normali fisicamente e psichicamente, i periodi mestruali sogliono accompagnarsi ai più svariati fenomeni nervosi, e solo in via eccezionale in tali ricorrenze le donne non risentono influenza alcuna nella loro psiche.

L'evidenza di tali fenomeni ha reso indiscutibile il legame di dipendenza della funzione mestruale dal sistema nervoso; ma la stessa infinita variabilità di fenomeni da donna a donna, a volte da mestruazione a mestruazione nello stesso soggetto, ha reso difficile lo stabilire, anche in condizioni normali, di quale natura sia in realtà questo legame.

L'esistenza delle reciproche influenze, e, nello stesso tempo, la grande varia-

bilità delle forme esterne che questi rapporti assumono, divengono più manifeste ed evidenti nelle alienate. Pochi sono infatti i casi di malattie mentali, in cui non si noti, o sull'inizio, o durante il decorso, o verso il termine della forma morbosa, qualche speciale modificazione nello svolgersi della funzione mestruale.

Fino dai tempi più remoti si è cercato di dare a tali fenomeni una spiegazione, e le differenti ipotesi sul meccanismo della funzione mestruale influirono sull'interpretazione dei fatti accennati.

Da Ippocrate, che attribuisce a congestione cerebrale le forme mentali delle amenorroiche, per quest'ultimo fatto divenute pletoriche (teoria metastatica), dal Chiarugi, che ammettendo al sangue mestruo qualità tossiche, lo chiama causa efficiente dei disturbi mentali quando con essi si stabilisca un'amenorrea (teoria umorale), passiamo a più complesse interpretazioni dei fenomeni psichici mestruali colla teoria di Pflüger, che ammette l'ovulazione come causa prima della mestruazione. E successivamente colla teoria « dell'onda mestruale » del Goodmann, che considera il flusso emorragico come parziale estrinsecazione di complessi fenomeni che si svolgono, con oscillazioni periodiche, in tutti i sistemi organici, e col concetto della secrezione interna dell'ovajo, a cui possono essere dovute, secondo altri, tali modificazioni organiche periodiche, vediamo altre differenti ipotesi.

Prima ancora però che le vecchie teorie, metastatica ed umorale, avessero lasciato il campo alle moderne vedute, i vecchi alienisti di esse non s'erano appagati, trovando troppo semplice, secondo quelle, l'interpretazione del rapporto di cui trattiamo. Fu così che, limitata gradatamente l'influenza delle turbe mestruali sulla genesi della follia, venne considerata come elemento genetico concomitante la predisposizione ereditaria in tutti i casi in cui fosse manifesto il rapporto di coincidenza fra amenorrea e pazzia.

E come allora pensarono l'Esquirol, Morel e il Willis, di recente affermarono Kraepelin, Krafft-Ebing e Schüle, questi due ultimi appoggiaudo la spiegazione della dipendenza reciproca tra psicosi e mestruazioni, l'uno alla teoria ovulare di Pflüger, l'altro alla Wellentheorie di Goodmann.

Il rapporto tra funzione mestruale e psicopatie va considerato sotto due aspetti:

Le alterazioni mestruali in relazione alle forme varie di malattia mentale, e l'influenza della mestruazione (più o meno regolare) sullo stato psichico delle alienate.

La *frequenza* delle anomalie mestruali nelle alienate è concordemente rilevata dalle statistiche di tutti gli autori (Koehler, Brierre de Boismont, Schröter, Skene, Algeri). Il tempo d'inizio di tale anomalia, però, fu oggetto di discussione, e in modo speciale se essa risultasse anteriore o susseguente allo stato morboso mentale; sembra però risultino in prevalenza le irregolarità coincidenti coll'inizio dello stato morboso.

In generale i disordini persistono durante tutto il decorso della malattia, e

talora anche durante la convalescenza, per cui spesso il miglioramento psichico precede la regolarizzazione dei tributi.

Il ricavare quindi dall'andamento della mestruazione un pronostico pel decorso dello stato morboso mentale, è generalmente erroneo; fin da antico tempo infatti si temeva della curabilità di una psicosi quando i corsi divenivano regolari senza un miglioramento psichico, e si conservavano giustamente speranze di guarigione nonostante disordini mestruali prolungati.

Si deve derivare perciò dall'andamento delle mestruazioni un prognostico simile a quello che si può indurre spesso dall'aumento del peso corporeo. È noto infatti che un prognostico sfavorevole per una malattia mentale è dato dall'aumento di peso di un malato e dalla floridezza del suo aspetto, se non si osserva un corrispondente miglioramento psichico. Il ritorno delle mestruazioni regolari non è che un indice del riordinarsi delle funzioni vegetative, non un segno sicuro del miglioramento della psicosi.

Sui *tipi* vari dell'alterazione mestruale, e sulla prevalenza dell'uno sull'altro non tutti gli AA. sono concordi; amenorrea e mestruazioni profuse ha notato specialmente il Koehler, irregolarità e diminuzione lo Schröter, Skene e Algeri.

Nella Clinica psichiatrica di Padova, ho potuto ripetere ed ampliare tali indagini (1). Da esse posso dedurre che è prevalente sull'amenorrea l'irregolarità considerata sotto tutti gli aspetti. Essa si esplica più specialmente rispetto alla ricorrenza del periodo; difficilmente infatti, anche nelle forme più lievi di malattia mentale s'inizia il flusso a scadenza fisiologica. Per lo più si osserva un ritardo; così pure la durata dello scolo sanguigno con estrema rarità si compie nei 5 ai 7 giorni di regola. È poi scarsa l'influenza delle condizioni di psicopatia sulla qualità e quantità del sangue mestruo; inoltre a sofferenze fisiche durante i corsi le alienate non soggiacciono niente più di quello che si riscontri nelle donne sane.

Il rapporto inverso d'influenza tra mestruazione e psicopatie, cioè l'esistenza di alterazioni psichiche in rapporto alle ondulazioni periodiche mestruali nelle alienate, appare accertato da osservazioni molteplici; e queste alterazioni consistono in esacerbazioni dei fenomeni mentali (Schröter, Krafft-Ebing, Danillo, Algeri). I dati degli osservatori affermano tale reazione o prevalentemente premenstruale (Danillo) o post-menstruale (Algeri); ebbi, nelle mie indagini, risultati discordanti in proposito. Credo degno di nota il far rilevare però, come sia specialmente nelle forme periodiche e negli arresti di sviluppo che si presenta la coincidenza tra inizio del flusso ed agitazione. Per un tal fatto siamo indotti ad ammettere che quando si tratta di forme degenerative basta un semplice stimolo fisiologico per determinare un'anormalità psichica (Krafft-Ebing, Algeri, Marc).

(1) Il materiale bibliografico e le osservazioni originali qui citate, faranno parte della tesi di laurea da me compiuta nella Clinica psichiatrica di Padova, sotto la direzione del prof. Belmondo, che gentilmente me ne concesse l'utilizzazione per questo lavoro.

Le fasi di agitazione coincidenti colla comparsa del flusso mestruale si prolungano spesso per tutta la durata di questo, e quasi mai cessano colla sua cessazione, persistendo anzi spesso per parecchi giorni. Quando invece si iniziano nel premestruo, presentano una curva ascendente, il cui apice si ha il giorno precedente al flusso. Talora tali stati di agitazione cessano bruscamente colla comparsa di quello; più frequentemente vanno mano mano diminuendo collo svolgersi e col cessare dell'emorragia mestruale, finchè nel postmestruo la malata ritorna nelle condizioni psichiche sue caratteristiche. Solo nei casi di reazione psicomotoria oltremodo intensa, questa può prolungarsi oltre un dato termine. Non è infrequente però, e ciò segnatamente nelle forme croniche, l'assenza nelle pazienti di una vera agitazione; in questi casi, come ebbe a rilevare anche l'Algeri, si osservano spessissimo, con manifestazioni esagerate, quei fenomeni vasomotori cerebro-spinali che fisiologicamente accompagnano ogni mestruazione.

È da escludersi che le variazioni mestruali dello stato psichico assumano un tipo speciale in relazione con tale fenomeno fisiologico. Sono mutamenti di umore, o stati di grave agitazione psicomotoria o accentuazioni profonde di stati depressivi che avvengono; ma le idee deliranti, i fenomeni psico-sensoriali tutti si mantengono quali nella malata si vennero costituendo all'inizio della psicopatia.

***

Le ricerche odierne conducenti ad ammettere diversissima la patogenesi delle varie malattie mentali, fanno perdere assai di attendibilità ad uno studio cumulativo e statistico del rapporto che è oggetto di questo studio; ciò specialmente quando si ponga mente alle percentuali di prevalenza di un tipo di alterazione o di agitazione mestruale sopra un altro, essendo molteplici e diverse le cause determinanti un'alterazione mestruale, che spesso, benchè facile, ripete la sua origine da fatti disparati e speciali. Di qui la necessità di porre come campo di studio anche l'esame speciale delle condizioni mestruali in ogni singola forma morbosa; ciò che fu compreso ed attuato da molti autori.

Per uno studio riassuntivo, a rendere più facile la sintesi, riesce di somma utilità il raggruppare le varie forme morbose che per affinità patogenetiche o di decorso clinico a ciò si prestano. Vanno così considerate, per i loro rapporti colla funzione mestruale, le *psicosi periodiche, le croniche, le forme mentali tossiche, infettive, da esaurimento; gli arresti di sviluppo.*

Le *psicosi periodiche,* tra le quali consideriamo oltre la *psicosi maniaco-depressiva*, anche l'*isterismo* e l'*epilessia*, perchè hanno comune lo svolgimento accessuale delle sindromi, sono forme essenzialmente costituzionali, sono una peculiare anomalia di organismi degenerati. È logico pensare che da questa anomalia, sia psichica che antropologica, e quindi anche delle funzioni vegetative, non vada esente la funzione mestruale, per cui non parrà strano che la periodicità dei due fatti, l'uno fisiologico (mestruazione) l'altro patologico (psicosi), si influenzino siffatta-

mente da porsi nello stesso ritmo, così da aversi insorgenza di determinati accessi in ogni mestruazione.

Nel considerare i disturbi mestruali della *frenosi maniaco depressiva*, la quale comprende, nel concetto Kraepeliniano, le forme periodiche e circolari di manìa e melanconia con determinata prognosi, è d'uopo sceverare da tutte le osservazioni già compiute su simili accessi transitori di forme a prognosi e decorso diverso, e segnatamente dalla melanconia climaterica, in cui il disturbo mestruale è legato alla menopausa. Dette osservazioni, perchè appunto considerano anomalie mestruali di accessi simili in malattie riconosciute ora differenti per genesi e decorso, non hanno valore alcuno nè statistico, nè clinico.

Vi sono malate periodiche, specie maniache, in cui non v'è rapporto alcuno fra mestruazione e psicosi; in altre v'è stretta colleganza fra i due periodici avvenimenti. A tali forme estreme per rapporto fu dato il nome di *psicosi mestruali*, e di esse ci occuperemo in seguito.

Nei casi intermedi l'accesso psicopatico si accompagna con qualche alterazione mestruale; nella *manìa* fu notata specialmente scarsità di mestruo o amenorrea (Foville, Linas). Secondo il Ballet ogni mestruazione nel decorso di un accesso maniaco ne esacerba i sintomi, e questo poi tanto più se la manìa diviene cronica (Algeri).

Nella *melanconia*, secondo il Roubinovitch, si è cercato più spesso che in ogni altra forma mentale la spiegazione delle turbe mestruali, stabilendo rapporti molteplici di insorgenza, di assenza, di ripristino. A quest'ultimo fatto fu data importanza di prognostico favorevole in melanconiche amenorroiche (Schüle, Cranier); il Roubinovitch però ritiene ciò insussistente.

Le modificazioni psichiche indotte dai periodi mestruali nelle melanconiche, consistono in esacerbazioni dei sintomi (Algeri) o in fenomeni di eccitamento (*Lipemania agitata*) (Schlager, Danillo).

Le *forme circolari* sono più frequentemente influenzate dai catameni; nei brevi parossismi melanconico-maniaci, spesso la fase di esaltamento si inizia nella seconda metà dell' intermenstruo, per cui l'acme del parossismo maniaco concorda con l'apparizione delle mestruazioni (Schüle). Talora però è la fase melanconica che coincide col flusso (Levis).

Il valore nosologico delle cosidette *psicosi mestruali*, da un significato amplissimo venne, attraverso l'esperienza clinica, restringendosi e limitandosi. Dal Berthier, che con tal termine chiama qualunque alterazione psichica coincidente con una qualsiasi ricorrenza mestruale, e non rileva il necessario carattere di periodicità che le psicosi mestruali devono avere, veniamo nei giorni nostri ad una limitazione notevolissima di concetto.

Krafft-Ebing, pur considerando *le psicosi mestruali* in senso ancora lato, ne stabilisce tre gruppi:

le *psicosi dello sviluppo della mestruazione* (che il Kraepelin non accetta, ritenendoli periodi iniziali di forme circolari che si svolgeranno in seguito);

le *psicosi dell'ovulazione*, reazioni psichiche alla maturazione dei follicoli ova-

rici (teoria del Pflüger); possono presentarsi prima o durante un periodo mestruale qualsiasi; infine

le *psicosi mestruali epocali*, di carattere tipico circolare, accompagnanti il decorso della mestruazione, con un primo periodo maniaco, ed un periodo melanconico.

Noi crediamo però si debbano considerare come *psicosi mestruali propriamente dette*, solo quelle ritmicamente periodiche col periodo mensile. Queste sono le forme che coincidono sempre intorno all'epoca del flusso, che cominciano e finiscono bruscamente, che hanno accessi simili, che si presentano periodicamente anche quando, per una qualsiasi ragione, il flusso mestruale non corre (Krafft-Ebing, Schüle).

La sintomatologia più frequente consiste in stati di esaltamento più o meno gravi, in stati allucinatori con confusione mentale, in depressione psichica, in fasi stuporose, in periodi crepuscolari intercorrenti. Si presentano pure forme isteriche ed epilettiche, e in prevalenza episodi di psicosi ereditario-degenerative (Schüle); va esclusa qualsiasi forma clinica mestruale specifica.

Per la patogenesi delle psicosi mestruali, ammessa anzitutto per tutti i soggetti la predisposizione ereditaria, fu fatto carico delle alterazioni psichiche al dissanguamento mestruale; Krafft-Ebing però fece notare come i parossismi si ripetano anche quando manca l'emorragia. Furono considerati anche i disturbi vasomotori che si stabiliscono in via riflessa dai nervi ovarici eccitati per effetto della mestruazione fino al cervello, per cui i disturbi psichici si spiegherebbero colla congestione cerebrale. Ma un tale concetto rende inspiegabili le forme premestruali e postmestruali. Maggiormente degno di considerazione si presenta il concetto d'origine della psicosi in discorso, secondo Schüle ed Hegar che ne appoggiano la genesi sulla *Wellentheorie* di Goodmann. Le interruzioni della crisi psicopatiche mestruali corrispondono infatti esattamente alla metà della fase intermestruale, e l'arrivo del flusso coincide sovente colla cima della curva che traccia l'evoluzione psicopatica; in ciascuna fase cioè si ha una ascesa e discesa dei disturbi psichici. Tali coincidenze però non sono costanti, e come la reazione psichica ai fatti mestruali può avvenire con maggiore o minore frequenza, sia prima, che durante, che dopo il periodo emorragico, così i casi di psicosi mestruale si manifestano sia durante, sia prima, sia in seguito a quello.

La diagnosi di tali psicosi, oltre la periodicità ed il legame assoluto col periodo mensile, offre i seguenti elementi: la costituzione nevropatica degli individui colpiti, le manifestazioni prime alla pubertà, la variabile durata dei parossismi, l'intervallo fra essi perfettamente lucido o caratterizzato da leggera depressione psichica.

La prognosi è varia; possono tali forme sparire dopo pochi periodi, o protrarsi assai, ed una forma premestruale può trasformarsi in mestruale o postmestruale. L'accesso può essere continuo o presentarsi a mesi alterni, a ogni due mesi; in genere l'esito è favorevole.

Forse nessuna forma morbosa fu giudicata in così intimo legame colle turbe mestruali come l' *isteria*.

All'antica teoria che addebita tale forma morbosa alla ritenzione del sangue menstruo (Galeno) solo assai vicino a noi subentrò la teoria nervosa (Briguet), e finalmente con Charcot vediamo stabilirsi nettamente il concetto che le manifestazioni cliniche dell' isteria sono sotto l' influenza immediata di turbe funzionali, dinamiche, del sistema nervoso, di cui le alterazioni dell'apparato genitale non sono ordinariamente che una conseguenza.

Nelle forme isteriche la mestruazione può essere regolare, ma però non in senso assoluto, nei riguardi cioè di ricorrenza, di durata e di quantità del flusso. Più facilmente si ha scarsezza di emorragia, amenorrea o menorragie. Nell'amenorrea spesso si presentano le emorragie supplementari, dette anche *regole deviate*. Le menorragie, spesso dovute ad affezioni uterine, nel caso in cui queste possano escludersi, vennero considerate conseguenza di esagerata iperemia ovarica o uterina (Levis).

Le reazioni nervose e psichiche delle isteriche nelle epoche mestruali sono intense e dolorose. Tali crisi sono di vario genere, e vanno da semplici accentuazioni di temperamento isterico, a stati ipocondriaci, melanconici, con tendenze suicide, a forme di eccitamento e confusionali, ripetentisi anche ad ogni mestruazione.

A differenza dell' *isterismo* in cui l'alterazione mestruale è prevalente, l'*epilessia* sembra non influisca di molto sulla mestruazione; esiste invece una non rara coincidenza fra il ricorrere delle regole e gli accessi convulsivi. Un rapporto notevole fra pubertà fisica, cioè inizio dei menstrui, ed epilessia fu già rilevato da molti autori (Berthier, Gelineau, Gowers, Martin, Bouchet, Cozanvieilh, Beau, Moreau). L' influenza ritardante dell'epilessia sulla pubertà, fu, d'altro canto, rilevata dal Beau e dal Roncoroni.

Nel decorso della vita sessuale della donna l' influenza della mestruazione sull'epilessia per quanto riguarda la comparsa degli accessi è reale (Berthier, Wildermuth, Voisin). Solo però nei cosidetti casi di *epilessia mestruale* ci troviamo di fronte ad un rapporto incontestabile ed esclusivo; anche in tali casi però non va considerato alcun rapporto genetico tra i due elementi, perchè la forma *mestruale* dell'epilessia non rappresenta che uno stato attenuato della nevrosi, su cui la mestruazione ha valore di elemento determinante, ma colla quale in progresso di tempo perde qualsiasi dipendenza.

Le alterazioni mestruali delle epilettiche, nella loro varietà, come nell' isterismo, vennero differentemente considerate cause efficienti dell'epilessia. Abbiamo escluso il rapporto genetico tra i due fenomeni; crediamo però interessante ricordare l'opinione del Voisin che in tali forme morbose, ammessa anzitutto nella malata la predisposizione ereditaria, crede la mestruazione debba agire o per eccitazione reflessa, sopratutto quando le regole sono dolorose, o mettendo la donna in stato di inferiorità di resistenza.

*
* *

Tra le *psicosi croniche*, nel considerarle nei riguardi del rapporto che è oggetto di studio in queste pagine, vanno comprese la *paranoja*, la *demenza paralitica*, e la *demenza precoce*; esse benchè di diversa patogenesi, sono psicosi a lungo e progressivo decorso, in cui non è mai possibile la reintegrazione completa e duratura dei poteri psichici.

La cronicità dà infatti un' impronta speciale alle anomalie mestruali di tali stati morbosi: però la diversità e l' intensità maggiore o minore della lesione organica, esplica la sua influenza sul tipo dell'alterazione.

Nella *paranoja* il periodo intermestruale decorre abbastanza regolarmente, ed i sintomi che accompagnano la mestruazione non sono molto più intensi che nelle donne sane (Nâcke). Non può negarsi un'esacerbazione del delirio in vicinanza dell' inizio del periodo, ma una tale reazione psichica non assume mai il carattere di un vero stato di agitazione, come in altre forme morbose.

Non così nella *demenza paralitica*, in cui la grave alterazione somatica è sempre accompagnata da notevoli turbe mestruali. Il più spesso però una data alterazione, ch' è in genere l'amenorrea, si stabilisce e si perpetua, senza che ciò influisca menomamente sul decorso della forma morbosa.

Come per la maggior parte delle psicopatie, anche per questa fu affermato il legame fra la sua insorgenza e l'alterazione dei corsi, che, considerati come emuntorio dell'organismo, davano alla donna una immunità relativa contro la paralisi generale, e venendo a cessare, provocavano la congestione encefalica. I partigiani di questa teoria citavano, in appoggio ad essa, il fatto che la paralisi progressiva sopravviene spessissimo nella donna alla menopausa; ora la clinica dimostra che casi consimili si riscontrano anche in giovane età.

L'amenorrea è l'alterazione mestruale prevalente di tale psicosi, più di rado sonvi irregolarità per lo più all' inizio del morbo; le metrorragie vennero osservate, ripetendo probabilmente altra genesi, in donne malate alla menopausa.

Sander, Sutherland, Krafft-Ebing, Jung, Colovitch, si occuparono dell'argomento, variamente interpretando l'amenorrea e le metrorragie.

Devesi ritenere però, che nessuna influenza sul decorso della malattia può avere l'esistenza, l'assenza e il ritorno dei corsi.

Le forme riunite del Kraepelin sotto il nome di *demenza precoce*, sono strettamente legate ai momenti più importanti della vita sessuale; di necessità tali stati morbosi presentano spiccate alterazioni mestruali. Queste però, cessato il periodo iniziale del morbo, finiscono per soggiacere alla legge generale delle forme croniche, e la regolarità o l'amenorrea, definitivamente stabilite secondo la gravità della lesione organica, per nulla modificano in seguito la psicosi, o vengono modificate dal corso lento e progressivo della malattia. Solo all'apparire di una remissione, la mestruazione, se sospesa, può ritornare: questo solo però durante lo sviluppo di processi di indebolimento mentale (Kraepelin).

Alcuni fatti periodici, consistenti in oscillazioni della temperatura, del polso e del respiro nelle amenorree iniziali di forme croniche, inducono a pensare, che se dei molteplici fenomeni che caratterizzano il processo mestruale manca il più appariscente, il flusso, quelli possono, almeno per un certo tempo, essere l'indice della non ancora scomparsa reazione del sistema nervoso alle complesse modificazioni organiche che accompagnano l'emorragia mensile.

Tali fenomeni possono avere valore prognostico (1).

***

Forse in nessuna forma mentale è meglio rilevabile che nelle psicosi *da intossicazione, da infezione* e *da esaurimento*, il rapporto di piena coincidenza fra mestruazione e psicopatia, in quanto l'una e l'altra sono effetto della identica causa.

Nella psicosi *da esaurimento* è molto frequente riscontrare l'amenorrea, non quale diretta espressione della psicosi, o quale sua causa, bensì quale effetto banale delle condizioni fortemente indebolite dell'organismo.

Più spesso, l'esaurimento che porta la donna alla pazzia, è dato da enormi perdite di sangue, in seguito a parti o a metrorragie in genere. A lato perciò della psicosi vi è quasi sempre un profondo stato anemico, e dell'anemia, anche quando non determina fenomeni mentali, sappiamo essere frequentissima l'amenorrea.

Anche durante le *malattie infettive* a grave e lungo decorso, ad azione molto debilitante sull'organismo, suole comunemente presentarsi l'amenorrea; e poichè appunto nelle forme infettive febbrili più gravi sogliono presentarsi alterazioni mentali, specialmente in soggetti predisposti, così facilmente sussiste la coincidenza dei due fenomeni, dipendenti da un'unica causa. In questi casi, peraltro, le cause che determinano le alterazioni mestruali e la mentale, sono più complesse, poichè, oltre all'esaurimento, agiscono sulle funzioni dell'organismo la temperatura elevata, e gli elementi tossici della forma infettiva. E questi vari elementi casuali possono diversamente agire sulle funzioni dell'utero, e dare così nelle diverse forme tossiche un andamento diverso dei mestrui.

Se prendiamo, ad esempio, ad esaminare due forme tossiche tanto frequenti nei nostri paesi, la *psicosi alcoolica* e la *pellagrosa*, troviamo notevoli differenze dovute all'azione speciale dei due elementi tossici.

Nelle *alcooliste* non sono frequenti le alterazioni mestruali, e quando si presentano consistono in lievi anticipi delle epoche catameniali, ed in una maggiore abbondanza del flusso.

Nella *psicosi pellagrosa* invece, le alterazioni sono pressochè costanti, quasi sempre molto gravi, quantunque non sempre dello stesso ordine.

(1) Vedi: A. Salerni. *Le oscillazioni periodiche mensili della temperatura, del polso e del respiro, nelle alienate mestruate e nelle amenorroiche.* (Riv. sper. di Freniatria, volume XXX, a. 1904, fasc. II-III).

Nelle donne pellagrose molto denutrite è frequente l'amenorrea; oppure si notano, metrorragie profusissime e lunghe, sì da mettere le pazienti in pericolo di vita. Tali forti perdite sanguigne vanno ascritte ad una condizione discrasica legata ad alterazioni trofiche pellagrose; queste ultime ci spiegano il contrario modo di presentarsi delle turbe mestruali in questa o in quella pellagrosa, poichè, come nelle forme cloro-anemiche, troviamo amenorrea frequente, e, quale esponente di condizioni discrasiche più accentuate, le metrorragie, vediamo i medesimi fatti svolgersi colle intossicazioni pellagrose.

Poichè spessissimo fu notata l'influenza delle accennate metrorragie nelle condizioni psichiche di tali malate che, durante il lungo e abbondante scolo sanguigno ritornano spesso quasi allo stato di lucidità mentale, fu attribuita a dette metrorragie una funzione eliminatrice delle sostanze tossiche circolanti, come fu già ritenuto per le diarree pellagrose. Il fenomeno, tutt'ora discusso, è degno di osservazioni e di studio ulteriore.

*
* *

L'interesse che negli *arresti di sviluppo mentale* possono presentare le anomalie mestruali, di necessità è scarso perchè le alterazioni somatiche rilevantissime, e talora le anomalie dei genitali stessi, che con grande frequenza si notano nei deficienti, infirmano l'attendibilità di molte conclusioni. Ma anche prescindendo da tali fattori, la irregolarità di ricorrenza e di manifestazione dei periodi mestruali fu già notata da molti. Raramente infatti si è potuto rilevare in tali malate, il decorrere fisiologico dei mestrui, perchè il ritardo nell'inizio dei corsi, l'insorgenza dei fatti mentali in tale coincidenza, le frequenti e lunghe amenorree, lo svolgersi frammentario del flusso, l'irregolarità nella quantità di esso ed il suo ripetersi più volte nello stesso mese, sono fenomeni frequenti.

Con assoluta prevalenza, il fattore d'insorgenza degli stati di eccitamento e degli impulsi morbosi delle frenasteniche è dato dal complesso dei fenomeni determinanti l'emorragia mestruale; e ciò fu già notato dagli autori, ed è da ritenersi risieda da questo lato appunto il maggior interesse pei rapporti esistenti fra psicosi congenita e mestruazione.

Infatti il Marro, l'Algeri, il Krafft-Ebing hanno notato che, quando si tratta di forme degenerative, basta un semplice fatto fisiologico per determinare una anormalità psichica, per cui spessissimo in esse forme il periodo mestruale costituisce la genesi di tutto l'accesso psicopatico.

*
* *

Dal complesso delle osservazioni fin qui riferite, risulta ad evidenza che il rapporto tra funzione mestruale e malattie mentali va considerato sotto due punti principali:

a) Quale influenza abbiano le mestruazioni (sia regolari che alterate) sull'insorgenza e sul decorso delle malattie mentali;

b) Quali alterazioni mestruali si riscontrino nelle varie forme di psicopatie:

a) Per il primo problema devesi ritenere, che il rapporto casuale fra mestruazione e psicopatie è infinitamente più raro che in passato non si sia creduto; ed anche quando un qualche rapporto sia dimostrabile, esistono sempre altri momenti causali della psicosi (predisposizione, esaurimento, infezione, ecc.), nè fra essi l'alterazione mestruale occupa mai il primo posto.

Le mestruazioni invece hanno spesso una netta influenza sul decorso della malattia mentale, per le svariate sindromi che determinano come reazione nervosa e psichica.

b) Per il secondo quesito va osservato che, in generale, l'andamento della mestruazione durante le psicopatie è prevalentemente irregolare.

Le alterazioni mestruali sono spesso coincidenti con la psicosi, senza essere con essa nel rapporto di effetto alla causa, fatta in parte eccezione per le *psicosi mestruali propriamente dette.*

Costantemente verso la ricorrenza periodica si iniziano nelle alienate variazioni più o meno intense dello stato psichico.

Tali variazioni però non assumono un tipo speciale ma rappresentano solo l'esacerbazione dei sintomi psicopatici della paziente.

Il regolarizzarsi delle mestruazioni quale elemento di prognosi nelle psicopatie ha un valore diverso, a seconda che si accompagna, o meno, ad un miglioramento psichico.

***

E considerando le forme mentali in particolare, si ricava che:

Nelle *forme periodiche* la relazione col fatto mestruale è evidentissima.

Però la frequentissima coincidenza di inizio di tali psicopatie col ricorrere delle regole, può essere interpretata con legame di dipendenza del periodo accessuale dai catameni solo nelle *psicosi mestruali;* in tutti gli altri casi è discutibile, e può facilmente addebitarsi ad una stessa causa da cui psicosi e mestruazioni dipendono.

Con probabilità tutte le forme *mestruali* hanno inizio all'epoca pubere. Esse però clinicamente non hanno caratteri speciali.

Le *forme croniche* dànno scarse alterazioni mestruali, senza fatti di reazione periodica del sistema nervoso centrale, fatta eccezione per gli stati iniziali di tali forme.

Le psicosi *tossiche infettive* da *esaurimento* mostrano evidente, più che in qualsiasi altra categoria di psicosi, il legame tra alterazione mestruale e condizioni fisiche della paziente.

Negli *arresti di sviluppo* la regolarità dei mestrui è in relazione alle condizioni di sviluppo fisico.

La ricorrenza mestruale in tali forme costituisce spessissimo la causa determinante degli accessi psicopatici.

BIBLIOGRAFIA.

AGOSTINI C. Manuale di psichiatria.

ALGERI G. *Le frenopatie in rapporto alla mestruazione.* (Archivio ital. per le malattie nervose e mentali, anno 1884, p. 321).

AZAM. *De la folie sympathique.* (Bordeaux, 1858).

BALL. *Leçons sur les maladies mentales.* (Paris, 1880).

BALLET M. G. Traité de médecine.

BEAU. Archives gén. de méd. (2a serie, luglio 1836).

BELMONDO E. *Malattie mentali.* (Trattato di patologia e terapia speciale medica del prof. A. DE GIOVANNI).

BERTHIER. *Des névroses menstruelles.* (Paris, 1874).

BRIERRE DE BOISMONT. *De la folie puerpérale et des rapports de la menstruation et de l'aliénation mentale.* (Annales méd. psychol., 1851).

ID. *De la menstruation considérée dans les rapports physiologiques et pathologiques.* (Paris, 1842).

CHARCOT et BOUCHARD. *Malattie mentali e nervose.*

CHIARUGI V. *Della pazzia in genere ed in ispecie.* Trattato medico-analitico. (Firenze, 1793, p. 76-136).

COLOVITCH. Thèse de Paris (1882).

CRAMER M. Archives de neurologie (1894, p. 28).

DANILLO. *Recherches cliniques sur le rôle de la menstruation dans le cours des maladies mentales.* (Revue de médecine, 1882).

D'ANDRADE NÉVES. *Essai sur l'influence des états utérins dans le développement de la folie.* (Thèse de Paris, 1895).

ESQUIROL. *Della alienazione mentale o della pazzia in genere ed in ispecie* (Vol. I, p. 55).

ETCHEPARE M. *Della mestruazione nelle alienate.* (Riv. med. dell'Uruguay, dicembre 1904).

FODÉRÉ. Traité du délire.

GUISLAIN. *Manie malicieuse* (p. 165).

GILLES DE LA TOURETTE. Traité de l'histérie (1895, p. 434).

GOWERS. *Epilessia.* (Parigi, 1885).

GRIESINGER. Traité des maladies mentales. (Paris, 1860).

GELINEAU. Traité des épilepsies.

HASLAM. *Madness and melancholy* (1809, p. 248).

HEGAR. *Psicosi mestruale.* (Zeit. f. Psych., 23 agosto 1901).

KOEHLER G. *Studien ueber dem Menstrualprocess bei Geistessgestörten.* (Strassburg, 1878).

KRAEPELIN. Lehrbuch der Psychiatrie (1897).

KRAFFT-EBING. *Untersuchungen über Irresein zur Zeit der Menstruation.* (Arch. f. Psych., 1878, Bd. VIII).

ID. Lehrbuch der Psychiatrie (1885).

ID. *Psychosis menstrualis. Eine klinisch-forensische Studie.* (Stuttgart, 1902)

LAWSON-TAIL. *Relations des anomalies menstruelles avec les maladies du système nerveux.* (Obst. Journ., I, 1873-74).

LE CANU. *Médecine de l'esprit* (1753, L. I, p. 365).

LEVIS G. *Des troubles de la menstruation dans les maladies du système nerveux.* (Thèse de Paris, 1897).

LUYS. Traité de clin. et prat. des mal. ment. (1881).

MAYER. *Die Beziehungen der Krankhaften Zustände in den sexual Organen des Weibes zur Geistesstörungen.* (Berlin, 1870).

MARIÈ. Traité des maladies mentales (p. 143).

MEYNERT. *Lezioni cliniche di psichiatria* (p. 28).

MERLETTI. *La funzione mestruale.* (Annali di ostetricia e ginecologia, n. 9, 10, 11, anno 1900).

MORA V. *Des hemorrhagies dans l'hystérie.* (Thèse de Paris, 1880).

MOREL B. A. Traité des mal. ment. (Paris, 1860).

NÄCHE P. *Die Menstruation und ihr Einfluss bei chronischen Psychosen.* (Arch. fur. Psych. Bd. XXVIII, I, 1896).

RONCORONI. Trattato dell'epilessia (p. 37).

ROUBINOVITCH. *La Mélancolie* (citato da ICARD).

SANDER. Berliner klin. Woch. (1870).

SAUVET. *Evacuations sanguines dans les maladies mentales.* (Ann. méd. psych., 1848, T. XII, p. 171).

SCHLAGER. *Die Bedeutung des Menstrualprocesses und seiner Anomalien für die Entwickelung und den Verlauf der psychischen Störungen.* (Zeit. f. Psych., 1858, Bd. XV).

SCHRÖTER. *Die Menstruation in ihren Beziehungen zu den Psychosen.* (Zeit. f. Psych., 1874, Bd. XXV).

SCHUELE. *De l'influence de l'onde des courbes menstruelles sur l'évolution des affections cérébro-psychiques.* (Allg. Zeit. f. Psych., 1891, T. XLVI).

SCHÜLE. E. *Psichiatria clinica* (1890, p. 297).

SKENE. *Rapports des affections utérines et de la folie.* (Arch. of Med., New York, 1880).

SUTHERLAND. Journal of mental science (1873).

TILT. *The change of life in health and disease.* (Londres, 1870).

VOISIN I. *L'Epilepsie* (1897, p. 33).

V.

LABORATORIO DI FISIOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA

diretto dal Prof. BALDUINO BOCCI

Immagine visiva cerebrale o immagine visiva riflessa?

per il Dott. ERNESTO RUBERTI, Aiuto.

Nel rendiconto riassuntivo del XVII Congresso dell'Associazione Ottalmologica Italiana, tenutosi in Napoli dal 10 al 14 ottobre 1905, rendiconto pubblicato per cura del Comitato ordinatore, e che è un estratto degli Annali di ottalmologia (anno XXXIV-XXXV, 1905-1906), leggesi a pagine 250-253 una comunicazione del dott. C. Gaudenzi, Aiuto alla Clinica oculistica di Torino, *Intorno la così detta immagine visiva cerebrale.*

Questa comunicazione è totalmente basata su metodi di esperimentare che trovansi ampiamente discussi nel libro del Bocci, intitolato *L'immagine visiva cerebrale*, edito in Roma nel 1902 (Società editrice Dante Alighieri), pagine 65-73, che l'A. non cita; poichè non può dirsi citazione a proposito quella che egli fa nel principio del suo lavoro con queste parole: « Le numerose pubblicazioni (Sergi, Bocci, Vizioli, Moscucci, Re, Ovio, Angelucci) succedutesi in questi ultimi anni in Italia intorno la così detta imagine cerebrale han posto capo ad alcune ipotesi, secondo le quali l'apparizione dell'immagine nel campo visivo dell'occhio riposato sarebbe dovuta a fenomeni indotti, o riflessi, che si svolgono nella retina

e nelle vie ottico-cerebrali di quest'occhio per effetto della primitiva eccitazione dell'altro ».

Quando si pensi che il dott. Francesco Re, già Aiuto alla Cattedra di Clinica oculistica alla R. Università di Palermo, nel suo studio *Dell'immagine visiva riflessa* (Archivio di ottalmologia, anno XI, vol. XI, fasc. 3, 4), attribuiva al Bocci « il grande merito d'avere esteso il campo di esperimento, di aver dato una via di osservazione apportatrice di larga messe d'idee che aggiungono altra conferma alla teoria, che poggia la visione sopra scambi nevronici », la citazione così poco significativa del Gaudenzi lascia naturalmente credere che il capitolo sopra citato del libro (pagine 65-73) siagli del tutto sfuggito. Ignorati del pari gli restarono due esperimenti assai dimostrativi, eseguiti dal Bocci nell'aprile 1904 nel Laboratorio fisico del prof. Blaserna di Roma, quantunque il Blaserna ne facesse oggetto di apposita relazione, che può leggersi nel Bollettino Ufficiale del Ministero dell'Istruzione Pubblica, 17 novembre 1904, pagina 2400 (anno XXXI, vol. II, num. 46). « Il prof. Bocci ha ultimamente eseguita una esperienza molto » « delicata. Facendo cadere la luce proveniente da un disco luminoso sulla macchia » « cieca, per esempio dell'occhio destro, chiudendo questo ed aprendo il sinistro, » « si ottiene l'immagine postuma che a capo perfettamente immobile viene rinviata » « per l'occhio destro e proiettata nella direzione della sua macchia cieca. Se il » « disco luminoso è troppo grande, da non essere compreso tutto nella macchia » « cieca dell'occhio destro, si forma in questo l'immagine postuma dell'anello cir- » « costante che si può alla sua volta rinviare all'occhio sinistro ».

Il prof. Blaserna, com'è naturale, riassume il risultato di quegli esperimenti, senza allusione agli apparecchi che ne permettono la riuscita, e che differiscono fra loro secondo che voglia impiegarsi luce naturale od artificiale.

Per la luce naturale (solare), si fece uso di un apparecchio in legno, portante un cartone nero con crocetta e disco bianchi per l'esperienza di Mariotte. Scomparso il disco bianco nella macchia cieca dell'occhio destro di chi esperimenta, questi a capo perfettamente immobile apre l'occhio sinistro, che s'affissa alla crocetta, nel mentre il disco bianco fortemente illuminato da luce solare gli procura un'immagine postuma. A tal punto, mercè pressione di apposito bottone, cade e si nasconde il cartone nero, lasciando scoperta una superficie omogenea grigia portante un punto in luogo della crocetta ed un semplice contorno circolare punteggiato in luogo del disco. L'esperimentatore, che avrà nel contempo e sempre senza muovere il capo chiuso l'occhio sinistro ed aperto il destro, vedrà con questo l'immagine del disco ormeggiata, per così dire, dal cerchio punteggiato.

Per la luce artificiale (luce elettrica), si impiegò invece un apparecchio assai più delicato: era in vero una specie di campimetro, che assicurava l'immobilità del mento e del capo dello sperimentatore, permetteva al medesimo di guardare nell'oscurità, una crocetta ed un disco intagliati su una cassetta metallica ed illuminati per trasparenza a traverso una lastra smerigliata. L'illuminazione era lievissima, fatta propriamente da una lampadina elettrica con reostato intercalato. Per mezzo di opportuni spostamenti in avanti o indietro della colonnina

per sostegno del mento, si poteva cercare la dovuta distanza perchè l'occhio destro fisso alla crocetta vedesse scomparire il chiaro disco nella visione indiretta. Constatato ciò, l'osservatore chiudeva l'occhio destro ed apriva il sinistro, procurandosi con questo, fisso pure alla crocetta, un'immagine postuma del disco che veniva contemporaneamente illuminato da forte luce elettrica mercè una lampada della forza di 18 candele, collocata dietro la lastra smerigliata e acconciamente disposta per la comunicazione con la corrente stradale. A ciò seguiva la chiusura dell'occhio sinistro e l'apertura del destro, che ritornava a fissare la crocetta, ora di nuovo debolmente illuminata. L'interruzione del debole circuito che animava la piccola lampadina, faceva nell'ambiente buio completo e l'osservatore attendeva l'apparire dell'immagine discoide positiva o negativa (cromatica). Non appena questa immagine veniva percepita, la chiusura del piccolo circuito ne assicurava la proiezione precisa nell'area obbiettiva, già cieca per quest'occhio.

L'esperimento che riferisce il Gaudenzi a pag. 252 del Rendiconto varia da questo e dall'altro sopra stante solo per quanto concerne i mezzi meno adatti e precisi di esecuzione: invero il perimetro del Foerster, il tracciamento che deve farsi in esso di un'area qualsiasi destinata a scomparire nella papilla ottica dell'occhio destro, l'uso di una fiamma di acetilene o di gas e peggio ancora di una lampada elettrica (nel qual ultimo caso non si capisce come si potranno regolare le dimensioni dell'oggetto luminoso), costituiscono condizioni assai complicate e difficili per la riuscita di ricerche così delicate.

Tuttavia il Gaudenzi porta un contributo a questi fatti, allorquando si vale della cecità monoculare da embolia dell'arteria centrale o da perdite monolaterali del campo visivo per corioretinite sifilitica.

Fatte per debito di lealtà queste constatazioni, ho voluto ricercare con lo studio dei vari lavori che hanno tenuto dietro alle pubblicazioni del Bocci, non esclusi quindi i lavori più recenti di Ovio (1), Re (2), Angelucci (3), Moscucci (4), quali a tutt'oggi sono le divergenze che ancora si oppongono all'accettazione della genesi cerebrale dell'immagine postuma.

Le divergenze si riducono a queste tre:

1° Non è necessario un forte stimolo luminoso per provocare nell'occhio attivo le immagini proiettabili per mezzo dell'occhio riposato.

2° Le immagini dell'occhio riposato, essendo di natura riflessa (?), sono vaghe, indecise, non precisamente conformi all'oggetto che le provocò.

3° Le immagini dell'occhio riposato sono dovute a cambiamenti periferici

---

(1) G. Ovio. *Sulle immagini secondarie.* Dal volume dedicato al prof. Stefani nel XXX anniversario del suo insegnamento. G. Zuffi, Ferrara, 1903.

(2) F. Re, l. c.

(3) A. Angelucci. *I centri corticali della visione,* ecc. XIII Congr. intern. di medicina. Rapporto della Sezione oftalmologica.

(4) A. Moscucci. *L'immagine visiva cerebrale.* Estratto dalla « Clinica medica », n. 8, anno 1901.

dell'epitelio visivo corrispondente, per influenza della catena neuronica efferente che costituisce insieme alla catena neuronica afferente l'arco diastaltico per l'azione riflessa.

La prima obbiezione è ingiustificata, e non ha appiglio alcuno per sorreggersi in qualche modo.

Mentre nella camera oscura è dato ottenere l'immagine cerebrale (riflessa secondo altri) per mezzo di una semplice fiamma a gas, alla luce diurna diffusa invece v'ha d'uopo dell'intensa illuminazione dell'oggetto fissato dall'occhio attivo, perchè l'occhio riposato ne riveda nitida l'immagine sopra uno sfondo omogeneo di sostituzione. Si comprende assai bene — come nell'oscurità, nell'ombra e nella penombra — anche la luce di un piccolo cerino, in realtà così lieve, possa riuscire rispettivamente forte, sufficiente o quasi; una fiammella accesa in una stanza, dalle cui finestre entri ampiamente la luce del giorno, è invece stimolo assolutamente inefficace allo scopo.

La seconda obbiezione sembrerebbe più grave, ed a rimuoverla si possono ripetere due esperimenti del Bocci stesso, secondo me convincentissimi.

Se con l'occhio attivo e alla luce solare si fissa una figura fortemente disegnata (con semplice risalto in bianco e nero), l'occhio riposato nella penombra la rivede e proietta sopra uno sfondo omogeneo in forme nitidissime e con rilievo apprezzabile, mentre l'occhio attivo la rivede sfumata ed indecisa in bianco.

Se allo stesso modo e sempre alla luce solare si fissa la testa di un individuo, collocata di profilo avanti ad uno sfondo bianco o nero (secondo che trattisi di volto oscuro con capigliatura nera o di volto chiaro con capigliatura non nera), l'occhio riposato proietta nella penombra quel volto in forme e rilievo decisi, mentre l'occhio attivo lo rivede scialbo e sfumato.

La terza obbiezione viene ad essere eliminata per le ricerche surricordate, nelle quali si fa cadere la luce proveniente da un disco luminoso sulla macchia cieca, per esempio dell'occhio destro, e poi si chiude questo e si apre il sinistro, ottenendo un'immagine postuma, rinviabile nella direzione della papilla ottica dell'occhio destro. In vero, non potendosi invocare per l'occhio riposato i mutamenti dell'epitelio visivo terminale, concominanti con quelli dell'occhio attivo, l'immagine dell'occhio riposato non può assolutamente chiamarsi riflessa nel senso fisiologico dato a questa parola. Nel senso fisiologico vero una tale immagine non può essere quindi che centrale e propriamente cerebrale, con impegno di tutta la catena neuronica afferente, nel senso di Angelucci, per l'occhio sinistro, e parziale impegno della catena neuronica efferente per l'occhio destro, al quale l'oggetto scompariva nella papilla ottica, mancante degli elementi specializzati a ricevere le impressioni esteriori.

Siena, 20 marzo 1906.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XIII. Roma, giugno 1906 Vol. XIII-M. (fasc. 6).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

LABORATORIO DI FISIOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI FERRARA

Contributo allo studio della viscosità degli umori

Ricerche del Prof. EMILIO CAVAZZANI.

Tra i fatti, che le recenti ricerche sull'attrito interno dei liquidi hanno dimostrato, uno dei più interessanti è la costanza del grado di viscosità di alcuni umori dell'organismo anche in presenza di corpi, che modificano più o meno fortemente l'attrito interno di soluzioni d'altra natura, ma dotate di uguale viscosità. Così, mentre l'aggiunta di cloruro di sodio, di glucosio o di qualche altro corpo accelera notevolmente il passaggio nel capillare del viscosimetro di una soluzione, che contenga della gomma o della salda d'amido, il trattamento colle medesime sostanze del siero del sangue (1), del siero del latte (2), dell'umor acqueo (3), è semplicemente seguito da piccole variazioni nella celerità di passaggio, ora in più ora in meno, ma sempre di poco conto.

---

(1) G. FANO e G. ROSSI. *Ricerche su liquidi contenenti colloidi organici.* Arch. di fisiologia, I, p. 492 e 609.
(2) E. CAVAZZANI. *Reazione viscosimetrica del latte.* Arch. di fisiologia, p. 513.
(3) E. CAVAZZANI. *Viscosità degli umori dell'occhio.* Arch. di farmac. sper., 1905.

Non tutti gli umori dell'organismo godono però di questa costanza nel grado di viscosità: è noto infatti, che la viscosità dell'umor vitreo subisce modificazioni sensibilmente superiori a quelle notate per i liquidi sopra citati, quando si aggiungano anche piccole quantità di NaCl o di NaOH.

La diversità richiama maggiormente l'attenzione per la ragione, che essa si manifesta tra due umori, i quali hanno strettissimi rapporti topografici e funzionali ed una certa affinità di chimica costituzione, cioè l'umor acqueo e l'umor vitreo. Essi hanno un contenuto presso a poco uguale di principî solidi, come risulta dal peso specifico presso a poco identico: le sostanze proteiche, materiale colloide, sono presenti, secondo il Mörner, nel rapporto di circa 0.2 % senza grandi differenze almeno quantitative nei due umori (1). Ma la viscosità dell'umor vitreo è molto superiore a quella dell'acqueo nelle proporzioni di 1.370 : 1.030 (valore di η): è stato veduto ridursi da 93".0 a 89".2 il tempo di efflusso dal viscosimetro per l'aggiunta di NaCl e da 93".2 a 81".2 per l'aggiunta di NaOH, operando sul vitreo: mentre la velocità del passaggio non solo non si riduceva, ma aumentava da 70".2 a 72".2 e rispettivamente 73".2 per l'aggiunta delle medesime sostanze all'umor acqueo.

Il Bottazzi (2) ha, tempo addietro, eseguite alcune ricerche, in base alle quali ha creduto di poter asserire, che la viscosità dipende dalla natura della sostanza proteica: per quanto occorrano ulteriori studi per determinare la validità di questa legge, è opportuno di ricordare, che il Mörner ha dimostrata la presenza nell'umor vitreo di un mucoide speciale, l'ialomucoide: l'umor acqueo, come risulta da alcune recenti mie ricerche, non contiene una sostanza uguale, ma un corpo, che si avvicina di più nei suoi caratteri alle mucine propriamente dette; esso poi vi esiste in proporzioni percentuali di molto inferiori a quelle del mucoide nel vitreo.

Queste considerazioni hanno condotto all'ipotesi, che le differenze nelle proprietà viscosimetriche dell'umor vitreo in confronto ad altri umori potessero dipendere dalla presenza in quello dell'ialomucoide: e la riprova sperimentale ha dati i risultati, che sono qui sotto esposti.

Ho isolato l'ialomucoide dell'occhio del bue, seguendo il procedimento indicato dal Mörner: l'umor vitreo, raccolto dai bulbi del bue di recente ucciso, era filtrato e poi trattato con acido acetico ed acqua distillata fino a forte intorbidimento: quando dopo 24-48 ore il precipitato si era riunito al fondo, veniva trattato con soluzione allungata di NaOH e poi filtrato e nuovamente precipitato con acido acetico. Queste operazioni erano ripetute più

(1) C. Th. Mörner. *Untersuchung der Proteinsubstanzen in den lichtbrechenden Medien des Auges*. Zeitsch. für physiol. Chemie., XVIII, p. 213.

(2) F. Bottazzi. *Ricerche sull'attrito interno di alcuni liquidi organici*. L'Orosi, XX, p. 327.

volte e finalmente il mucoide purificato era disciolto in soluzione $\frac{N}{10}$ di NaOH: della soluzione filtrata erano presi 2 cc. e messi nel viscosimetro.

Non interessava per il momento di avere soluzioni di determinata concentrazione: da analisi fatte saltuariamente risultò, che il residuo solido oscillò fra 3.502 e 0.950 %: la viscosità variò naturalmente fra limiti molto estesi, avendosi un minimo di tempo d'efflusso di 1'.14".2 ed un massimo di 3'.36".0.

Determinato il grado di viscosità della soluzione, venivano aggiunti in fissate proporzioni o il cloruro di sodio, o l'ossido idrato di sodio, o il glucosio in soluzioni concentrate, di cui si misuravano sempre colla stessa pipetta uguali quantità.

A). — *Ricerche col cloruro di sodio.*

Ai 2 cc. di soluzione di ialomucoide, messi nel viscosimetro, venivano aggiunte tre gocce di una soluzione di NaCl: il titolo di questa era tale, che si doveva calcolare un'aggiunta al liquido in esperienza di 1.60 NaCl %.

TABELLA *A*.

Numero progressivo	Tempo di efflusso in secondi			Differenza fra *d* e *c*
	H_2O	Soluzione mucoide	Sol. mucoide + NaCl	
a	*b*	*c*	*d*	*e*
1	65.2	74.2	72.0	— 2.2
2	»	101.0	96.2	— 4.2
3	»	101.2	99.2	— 2.0
4	»	102.0	96.3	— 5.1
5	»	103.1	91.3	— 11.1
6	»	105.1	88.1	— 17.0
7	»	112.2	104.0	— 7.3
8	70.2	84.1	80.3	— 3.2
9	»	114.1	104.0	— 10.1
10	»	124.1	118.1	— 6.0

Da questa tabella risulta, che l'aggiunta di cloruro di sodio ad un liquido, che contiene dell'ialomucoide isolato, determina una diminuzione nella viscosità del medesimo: la diminuzione corrisponde in generale a quanto era stato notato nel vitreo naturale.

B). — *Ricerche coll' ossido idrato di sodio.*

Alle soluzioni di ialomucoide furono aggiunte soluzioni ora meno ora più concentrate di NaOH. Dapprima si operò in modo da aggiungere l' ossido idrato di sodio in proporzioni di 0.09 %, presso a poco quindi come nelle esperienze sul vitreo naturale.

TABELLA *B.*

Numero progressivo	Tempo di efflusso in secondi			Differenza fra *d* e *c*
	H_2O	Soluzione mucoide normale	Soluzione mucoide + Na OH	
a	*b*	*c*	*d*	*e*
11	65.2	130.2	121.0	— 9.2
12	»	107.1	100.2	— 6.3
13	70 2	127.0	114.0	— 13 0

In seguito si operò con una soluzione di soda, che aveva un contenuto tale di NaOH, che, versandone tre gocce sui 2 cc. di soluzione di ialomucoide, si otteneva l'aggiunta di NaOH in rapporto di circa 0.93 %.

TABELLA *C.*

Numero progressivo	Tempo di efflusso in secondi			Differenza fra *d* e *c*
	H_2O	Soluzione mucoide normale	Soluzione mucoide + Na OH	
a	*b*	*c*	*d*	*e*
14	65.2	74.2	71.2	— 3.0
15	»	90 2	77.0	— 13.0
16	»	105.1	80.0	— 25.1
17	»	170.0	99.0	— 71.0
18	»	216.2	123.3	— 92.3
19	»	123.3	106.1	— 13.2
20	70.2	84.3	82.1	— 2.1
21	»	121.2	101.0	— 20.2
22	»	126.1	98.3	— 27.2

La esperienza 19ª è continuazione della precedente. La soluzione di ialomucoide originaria aveva un grado di viscosità espresso dalla cifra 216''.2:

per l'aggiunta di tre gocce della soluzione NaOH, essa fu ridotta a 123″.3. Una nuova aggiunta di tre gocce della stessa soluzione di NaOH portò un nuovo acceleramento nell'efflusso, sicchè il tempo necessario discese a 106″.1. Su di un totale dunque di 216″.2 si ebbe una diminuzione complessiva di 110″.1, che è veramente considerevole.

Da questa seconda serie di esperienze è dimostrato, che l' aggiunta di NaOH diminuisce notevolmente la viscosità dei liquidi, che contengono l'ialomucoide anche isolato: e la diminuzione è più forte, quando le soluzioni, sia dell'uno che dell'altro elemento, sono più concentrate.

C).— *Ricerche col glucosio.*

Fu adoperata una soluzione di glucosio al 10 %, di cui venivano aggiunte tre gocce: il peso di queste tre gocce era di gr. 0,24 ed il contenuto di glucosio di gr. 0,024, epperciò l'aggiunta al liquido, contenente l'ialomucoide, era nel rapporto di 1.2 %.

TABELLA *D*

Numero progressivo	Tempo di efflusso in secondi			Differenza fra *d* e *c*
	H_2O	Soluzione mucoide normale	Soluzione mucoide + glucosio	
a	*b*	*c*	*d*	*e*
23	65.2	72.0	76.2	+4.2
24	»	79.3	82.0	+2.1
25	»	101.3	104.2	+2.3
26	»	106.1	108.3	+2.2
27	»	100.0	105.1	+5.1
28	»	110.0	116.0	+5.2
29	»	122.3	126.2	+3.4
30	»	117.1	122.0	+4.3

Come era stato già notato per il vitreo naturale, così anche nelle soluzioni di ialomucoide l'aggiunta di glucosio ha determinato un leggero aumento della viscosità.

Ho creduto opportuno di cercare inoltre, se esista o meno antagonismo fra l'influenza inversa del glucosio da un lato e dall'altro del cloruro o dell'ossido idrato di sodio. Fra le molte esperienze fatte scelgo alcuni esempi.

31ª. Il tempo di efflusso per la soluzione di ialomucoide è di 123″.3: sale

a 126″.2 dopo l'aggiunta di glucosio in proporzione di 1.2 %. Si aggiungono tre gocce della soluzione di NaOH (0.9 %): il tempo di efflusso scende a 106″.1.

32ª. Il tempo di efflusso normale è di 164″.0: sale a 166″.1 per l'aggiunta di glucosio: dopo l'aggiunta di tre gocce della soluzione di NaOH scende a 144″.1 ed a 99″.2 dopo l'aggiunta di altre 3 gocce della stessa soluzione.

33ª. Il tempo di efflusso normale è di 216″.1: dopo l'aggiunta di soda si riduce a 122″.3: aggiungendo ora il glucosio, risale a 126″.2: si tratta nuovamente con soda e scende a 106″.1: aggiungendo ancora del glucosio, sale a 108″.3.

34ª. Il tempo di efflusso normale è di 101″.2: dopo l'aggiunta di glucosio risale a 104″.2: trattando con cloruro di sodio, scende a 95″.1: e con soda a 80″.0.

* * *

Da quanto sopra è esposto, risulta, che la viscosità di un liquido contenente l'ialomucoide, sia puro sia commisto a qualche altro corpo elettrolito o non elettrolito, può variare più o meno fortemente per l'aggiunta di alcune sostanze e particolarmente efficace è l'ossido idrato di sodio.

A questo punto poteva interessar di conoscere, come reagisse al viscosimetro la sostanza, sul tipo delle mucine, che dall'acqueo si precipita coll'aggiunzione di acido acetico (1).

35ª. A tale scopo, raccolti i filamenti e trattati con soluzione decinormale di soda, previa filtrazione, nel viscosimetro, con costante per H_2O di 65″.2, ho determinato l'attrito interno del liquido, ottenendo un valore di 72″.3. L'aggiunta di NaOH in rapporto di 0.9 % ridusse questa cifra soltanto di poco, cioè a 71″3.

36ª. Con lo stesso indirizzo ottengo la dissoluzione di gr. 0.0157 (peso umido) della mucina dell'acqueo in 3.5 cmc. di soluzione NaOH decinormale. Il liquido filtrato passa nel capillare dello stesso viscosimetro della precedente esperienza in 74″.0. Aggiungo tre gocce della soluzione NaOH, portando il contenuto d'alcali a 0.9 %: il tempo di efflusso non scende, che a 72″.2.

La scarsità del materiale mi ha impedito di ottenere soluzioni con grado di viscosità superiore e atte quindi ad un più preciso confronto coi liquidi contenenti l'ialomucoide: ma per la ragione, che ho veduto solo con molta lentezza dissolversi la mucina dell'acqueo nel soluto alcalino, mentre è quasi istantanea la dissoluzione dell'ialomucoide, così credo di poter asserire, che le soluzioni di ialomucoide reagiscono più vivacemente al trattamento con NaOH di quanto avvenga per l'altro colloide contenuto nell'umor acqueo.

---

(1) E. Cavazzani. *Ueber die Anwesenheit einer mucinartigen Substanz im Humor acqueus des Ochsen.* Zentralblatt für Physiol. XIX, n. 23.

Questa conclusione è in accordo colle vedute odierne intorno al carattere decisamente acido dei mucoidi (1).

Devesi ritenere come proprietà individuale dell'ialomucoide ed eventualmente dei mucoidi questa spiccata attitudine a reagire, al contatto con l'ossido idrato di sodio, con una riduzione della propria viscosità, e in senso contrario col glucosio?

Per avere qualche dato in proposito mi è sembrato conveniente istituire qualche ricerca collaterale sopra liquidi contenenti delle sostanze affini ai mucoidi per il carattere dell'acidità, ma alquanto diverse per altre proprietà: e cioè alle globuline del sangue. Non mi sono preoccupato di ricavare separatamente la sieroglobulina dalla globulina dei corpuscoli rossi: ma ho ottenuto dal sangue del bue trattato abbondantemente con acqua distillata e poi neutralizzato con soluzione $\frac{N}{10}$ di H_2SO_4, previa diligente filtrazione, una sostanza avente i caratteri della globulina dei corpuscoli rossi (2). Il precipitato dopo esser stato molte volte lavato con acqua distillata per decantazione fino ad essere incoloro, veniva centrifugato e poi trattato con soluzione decinormale di Na OH. Bastava una quantità molto piccola di questa per avere un liquido trasparente, che veniva ancora filtrato (3). Due cc. di esso servivano per le determinazioni viscosimetriche.

A). — *Ricerche col cloruro di sodio.*

Queste ricerche furono condotte collo stesso metodo adottato per l'ialomucoide.

TABELLA *E*

Numero progressivo	Tempo di efflusso in secondi			Differenza fra *d* e *c*
	H_2O	Soluzione globulina normale	Soluzione globulina + Na Cl	
a	*b*	*c*	*d*	*e*
37	65.2	93.0	84.1	— 8.3
38	»	104.3	97.2	— 7.1
39	»	117.0	98.2	— 18.2
40	»	117.3	99.0	— 18.3
41	»	117.1	99.0	— 18.1
42	»	112.1	95.2	— 16.3
43	»	110.2	98.1	— 12.1

(1) Cfr. O. CONHEIM. *Chemie der Eiweisskörper*. Braunschweig, 1904, p. 267.

(2) Cfr. L. MOROCHOWETZ. *Das Globulin der Stromata der roten Blutkörperchen* « Le Physiologiste Russe », IV, n. 61-67, pag. 16 e seg.

(3) E' già noto, per ricerche dello SCHMIDT, che per tener disciolto 1 gr. di globulina in 100 gr. d'acqua bastano due milligrammi di soda. Cfr. Dict. de Physiol. del Richet. art. Globulines.

Evidentemente l'aggiunta di cloruro di sodio ad un liquido, che contenga globulina del sangue di bue, ne riduce la viscosità ; e la diminuzione è considerevole. Le esperienze 39, 40 e 41 furono fatte in 3 giorni successivi sulla stessa soluzione: è interessante l'uniformità del risultato.

B). — *Ricerche coll' ossido idrato di sodio.*

Fu adoperata la soluzione normale, aggiungendone tre gocce ogni volta.

TABELLA *F*

Numero progressivo	Tempo di efflusso in secondi			Differenza fra *d* e *c*
	H_2O	Soluzione globulina normale	Soluzione globulina + Na OH	
a	*b*	*c*	*d*	*e*
43	65.2	116.0	105.0	— 9.0
44	»	105.1	95.1	— 10.0
45	»	97.1	93.0	— 4.1
46	»	110.2	98.2	— 12.0
47	»	98.2	91.2	— 7.0
48	»	111.1	106.0	— 5.1

Anche l'aggiunta di ossido idrato di sodio ad un liquido contenente globuline del sangue del bue determina una diminuzione nella relativa viscosità.

Se ora si confrontano fra loro le tabelle *A*, *B*, *C* e *E*, *F* si nota, che pur avendosi sia per i liquidi contenenti ialomucoide, come per quelli contenenti delle globuline, sempre lo stesso fatto della diminuzione della viscosità per aggiunta di Na OH e Na Cl, pure la diminuzione è più sentita, quando si aggiunga Na OH alle soluzioni di mucoide, e quando si aggiunga Na Cl a quelle di globuline. Risultati più decisivi si avranno, quando si cerchi di operare su liquidi, che contengano ugual peso di ialomucoide e globuline.

Intanto però giova aggiungere, che in alcune determinazioni delle viscosità di soluzioni contenenti ialomucoide oppure globuline ho notato, che aggiungendo quantità progressivamente maggiori di Na Cl oppure di Na OH si arrivava ad un punto in cui non si aveva più diminuzione della viscosità. Se in questo momento alla soluzione di ialomucoide trattata con Na Cl si aggiungeva una certa quantità di Na OH si poteva avere una ulteriore, per quanto limitata, riduzione di viscosità; ed analogamente, se alla soluzione di globuline trattate con Na OH si aggiungeva una certa quantità di Na Cl la viscosità scendeva ancora, e non viceversa.

Ma una diversità di maggior conto ho riscontrato riguardo all'influenza, che spiega sulla viscosità delle soluzioni sopra dette l'aggiunta di glucosio. Mentre, come è stato dimostrato, essa fa aumentare la viscosità dei liquidi contenenti l'ialomucoide, nei liquidi contenenti globuline fa diminuire la viscosità medesima. Riunisco in un'ultima tabella alcuni dati a dimostrazione di questo asserto.

TABELLA *G*

Numero progressivo	Tempo di efflusso in secondi			Differenza fra *d* e *c*
	H_2O	Soluzione globulina	Soluzione globulina + glucosio	
a	*b*	*c*	*d*	*e*
49	65.2	92.1	90.0	— 2.1
50	»	103.0	98.2	— 4.2
51	»	86.2	84.1	— 2.1
52	»	100.3	95.1	— 5.2

Dalle varie ricerche sopra riferite risultano dimostrati i fatti seguenti:

a) L'aggiunta di Na Cl e di Na OH ad un liquido leggermente alcalino, che contenga in stato di soluzione l'ialomucoide, determina una diminuzione della viscosità; l'aggiunta di glucosio produce invece un aumento della viscosità stessa. Questi fatti coincidono con quanto era stato osservato, operando sul vitreo.

b) L'aggiunta di Na Cl e di Na OH ad un liquido leggermente alcalino, che contenga allo stato di soluzione alcune globuline del sangue, determina una diminuzione della viscosità, e pure diminuzione di viscosità provoca l'aggiunta di glucosio.

Poichè fra le questioni di attualità hanno un posto importante le funzioni dei mucoidi e delle globuline nel ricambio degli idrati di carbonio, interesserebbe assai conoscere esattamente il significato della viscosità e delle sue artificiali variazioni (reazioni viscosimetriche), perchè dai fatti sopra accennati scaturirebbe qualche cognizione sui rapporti molecolari dei mucoidi e delle globuline col glucosio: rapporti, a cui si può pensare anche in vista delle ricerche del Posner e del Gies (1) sulle combinazioni dei mucoidi con altre sostanze proteiche, e del Langstein (2) e di altri sull'unione del glucosio colla

(1) E. R. POSNER und W. F. GIES. *Verbinden sich die Mucoide mit anderen Proteinstoffen?* Amer. Journ. of Physiol. XI, 4, p. 404.

(2) L. LANGSTEIN. *Die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiss.* Ergebnisse der Physiologie I. 1902, e Monatsch. f. Chem. 1905, XXVI, p. 531.

globulina del siero. Ma per quanto io conosco, non si è ancora riusciti a determinare lo stato molecolare, desumendolo dal coefficente di viscosità: nelle sue recenti ricerche sull'attrito interno di miscele di liquidi A. E. Dunstan (1) ha concluso, che solo da un punto di vista qualitativo è a ritenere, che i corpi associati abbiano una maggiore viscosità in confronto dei corpi monomolecolari (2). E' quindi riserbato ad ulteriori studi di risolvere, se l'aumento di viscosità, che sussegue all'aggiunta di glucosio alle soluzioni di ialomucoide, rappresenti l'effetto di una nuova associazione di molecole o dipenda invece soltanto dalla neutralità elettrica del glucosio.

II.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Perugia

Le moderne teorie sull'immunità

e le iniezioni endovenose di sublimato

per il Prof. F. MARIANI.

I. Nozioni preliminari.

Oggi si conoscono vari generi di vaccinaziono e non soltanto per il vaiuolo, ma pel maggior numero delle malattie infettive. Si può ottenere la vaccinazione preventiva isopatica o specifica:

I. — Con germi patogeni, o con virus attenuati.

II. — Con germi uccisi.

III. — Con germi patogeni non attenuati.

IV. — Con i prodotti di ricambio dei batteri propri di una determinata malattia.

---

(1) A. E. Dunstan. *Innere Reibung von Flüssigkeitgemischten.* Zeitschr. f. physik. Chemie 41, 6°, 1905.

(2) Cfr. anche: R. Pribram. *Ueber die Beziehungen zwischen innerer Reibung und der chemischen Zusammensetzung flüssiger Substanzen.* Graham-Otto's Lehrbuch der Chemie, 1898, pag. 467 e seg.

R. Höber. *Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe.* Leipzig, 1902.

V. — Con i nucleoproteidi che si possono estrarre dal corpo dei batteri.

VI. — Con batteri non specifici o prodotti batterici i quali possono determinare una immunità transitoria.

Secondo Buchner, questi prodotti batterici contenuti nella cellula vivente, provocano negli animali una suppurazione e una febbre asettica, che vale momentaneamente come un elemento di difesa dell'organismo contro le successive invasioni di altri agenti patogeni.

Tutte queste sono le così dette *vaccinazioni attive*. Abbiamo poi la *vaccinazione passiva*, la quale si produce col siero di animali già precedentemente vaccinati attivamente, e che, secondo Behring e Maragliano, hanno la proprietà di trasmettere l'immunità specifica.

Vaccinazioni con sostanze chimiche. — Ma il punto più interessante per il nostro argomento riguarda precisamente le vaccinazioni con alcune sostanze chimiche, e diciamolo subito, la scienza è ancora ai primi passi su questo argomento, e non esistono ancora lavori importanti che mettano in luce chiara le modalità con cui avvengono simili vaccinazioni.

Le sostanze finora adoperate furono l'*acido cinnamonico* e i *sali di cantaridina* proposti dal Liebreich e che si usarono anche contro la tubercolosi (Landerer); la *spermina* sciolta in mezzi alcalini proposta dal Poehl e usata dal Loewi e dal Richter contro il carbonchio, la morva e la polmonite; il *tricloruro di iodio* usato da Schütz e Behring contro il mar rosso dei suini e la difterite; i *fermenti digestivi* contro il colera proposti da Heppe; la *papaiotina* in soluzione al 2 % e le soluzioni molto diluite di *abrina* e di *ricina* di cui il Pawlowski si servì per immunizzare fino ad un certo grado i conigli contro il carbonchio.

E' opinione generale che queste sostanze, come pure l'*acido nucleinico*, il *siero di sangne*, il *brodo*, la *soluzione fisiologica di cloruro di sodio*, la *morfina*, la *cocaina*, provochino una certa resistenza da parte dell'organismo, la quale però cessa con lo sparire dei fenomeni reattivi locali e col ritorno allo stato normale dei leucociti del sangue.

Come si vede da questa rapida rassegna, nessuno si servì per le vaccinazioni del deuto cloruro di mercurio, e nessuno prese ancora in considerazione questo rimedio usato per la via endovenosa per determinare una immunizzazione preventiva o curativa.

E dico subito, poichè lo studio di questo argomento mi ha occupato da oltre dodici anni (e infatti la prima memoria mia comparve fin dal 1893), non credo possibile ottenere alcun effetto vaccinante o immunizzante con le iniezioni sottocutanee di tale sostanza, le quali mentre possono rendere segnalati servigi nella cura della sifilide (sempre però in grado minore delle iniezioni endovenose) non mostrano alcuna delle proprietà preventive e curative che offre il rimedio introdotto direttamente nelle vene.

Il rimedio usato sotto cute può avere un effetto locale, ma un debolissimo effetto generale, tanto che sfugge alla nostra osservazione, tenuto riguardo dell'immunità.

Quando Guido Baccelli il 3 gennaio 1893 presentò in iscuola un infermo affetto da sifilide cerebrale, e ordinò per la prima volta l'iniezione endovenosa di sublimato corrosivo, si erano già fatte nei laboratori della Clinica di Roma delle esperienze sugli animali per studiare gli effetti tossici di tali iniezioni, e queste si mostrarono del tutto innocue. La cura intrapresa sull'infermo della Clinica fu coronata da un insperato successo, e io stesso, allora allievo della scuola, praticai per la prima volta simili iniezioni in alcuni casi di eresipela, con risultati molto benefici.

Questi furono i primi casi curati con le inìezioni endovenose di sublimato, raccolti e pubblicati da me nella *Gazzetta Medica* di Roma nel 1893.

La pubblicaziooe di questo nuovo metodo di cura suscitò una serie di diffidenze e di polemiche.

Alcuni autori come Nothnagl, Caspary, Kaposi esposero timori circa le lesioni istologiche dei vasi. Dinkler e Garl notarono dei trombi ed edemi consecutivi. D'altra parte Abadie, Hogner, Kussel, Neumann, Tommasoli, Ullmann, Angelucci, Maragliano, Patella, Desguin, Kezmarsky, Mader, Lang, Lewin, Kirniarsky e molti altri autori più recenti non hanno verificato alcuno dei temuti pericoli in moltissime iniezioni.

Intanto però le ricerche si moltiplicavano; Singer iniettò il sublimito nelle vene per curare il reumatismo articolare ottenendo risultati sorprendenti, che furono poi controllati e confermati nelle Cliniche di Genova, di Roma, di Siena, ecc.

Il sublimato fu poi iniettato nelle vene nella cura delle endocarditi, delle setticemie, delle febbri puerperali, il Levi l'iniettò con successo nel reumatisma blenorragico, furono tentate anche iniezioni nella polmonite, nel tifo con risultati incerti, e in molte altre malattie infettive.

Il concetto primitivo dell'azione curativa di questo rimedio si faceva consistere dalla scuola di Roma nelle proprietà antisettiche del rimedio, il quale doveva razionalmente agire direttamente sui germi uccidendoli per l'azione del sublimato; e per circa 8 anni, ossia fino al 1902, i lavori sull'argomento furono prevalentemente di natura clinica e non sperimentale.

Clinicamente i risultati furono dei più maravigliosi.

E al recente Congresso internazionale contro la tubercolosi (Parigi, 1905) il prof. Baccelli espose i risultati clinici veramente sorprendenti ottenuti con le iniezioni endovenose di sublimato, rilevando però che nella tubercolosi non si erano avuti notevoli risultati, forse perchè il tubercolo è sprovvisto di vasi sanguigni.

Anche nella Clinica di Perugia abbiamo avute pronte guarigioni in sei

casi di poliartrite reumatica e in un caso di endocardite acuta trattati col metodo Baccelli.

Certo non occorreva una prova sperimentale per dimostrare l'efficacia terapeutica del nuovo metodo di cura, e al Clinico di Roma poteva essere di legittimo orgoglio l'aver fatta una scoperta che riuscì a salvare gran numero di esistenze.

Però il metodo che clinicamente si era imposto a tutti, suscitò il desiderio dell'interpretazione biologica, e le prime esperienze che si basavano appunto sul concetto di uccidere col sublimato i germi circolanti nel sangue o annidati in qualche organo, portarono a risultati negativi, e gli sperimentatori dimostrarono che iniettando sperimentalmente negli animali dosi elevate di sublimato, quali non si erano potute iniettare nell'uomo, non si riusciva a salvare l'animale dalla infezione sperimentale, e io stesso andai ancora più avanti, dimostrando che le dosi usate dagli sperimentatori, in proporzione molto più forti di quelle proposte dal Baccelli, acceleravano, invece d'impedire, la morte degli animali.

Le esperienze su questo ordine di fatti furono istituite in vari laboratori; ricorderemo in modo speciale i lavori del Serafini e dello Spissu.

Questi autori si erano preoccupati di stabilire prima d'ogni altro la dose *non mortale* di sublimato nelle vene, e lo Spissu dà 3 mmg. per chilograma di animale, il Serafini quella di 5 mmg. per un coniglio di media grandezza, del peso cioè di circa 1500 gm., ciò che vuol dire che i due autori vanno d'accordo nella dose di tolleranza dell'animale; solo però stabilita la dose *non mortale* essi se ne servirono poi come dose terapeutica, e iniettando con queste dosi i conigli che volevano curare, il risultato fu, e non poteva essere che negativo.

Solo osservando attentamente i risultati del Serafini, si vede come nelle serie degli animali infettati ch'egli trattava con iniezioni di 5, di 2 e di 1 mmg. di sublimato, morivano prima i conigli che ricevevano i 5 mmg. e gli ultimi quelli che ricevevano 1 mm.; in un punto anzi lo stesso autore dice: quello che ricevette 5 mmg, di sublimato morì dopo 24 ore, quello che ne ricevette 2 mmg. dopo 30 ore, quello che ricevette 1 mmg. morì dopo 36 ore e in tutte le sue esperienze si nota questa graduatoria, tanto pel carbonchio che pel colera dei polli.

Lo Spissu poi pretendeva di sterilizzare addirittura l'organismo animale iniettando dosi elevatissime di sublimato (fino a 50 centgm. in un coniglio) senza riuscire a distruggere o ad arrestare lo sviluppo dei bacilli del carbonchio.

E questi risultati non possono esser diversi se si parte dal concetto che l'efficacia delle iniezioni endovenose di sublimato consista appunto nell'azione disinfettante di questo rimedio introdotto nel sangue; quindi è erroneo il

concetto che quanto più sublimato si può iniettare, tanto più sarà razionale il trattamento. E infatti le esperienze dimostrano concordemente che quanto più sublimato si inietta, tanto più rapidamente avviene la morte del coniglio.

Le dosi di sublimato usate dal Serafini e dallo Spissu non erano dosi terapeutiche, ma soltanto dosi non mortali.

Nell'uomo, Baccelli ha proposto le iniezioni endovenose di 5 mmg., al massimo di 10 mmg. per un individuo del peso medio di 70 kg. mentre con la proporzionale del Serafini e dello Spissu si dovrebbero iniettare nell'uomo oltre 20 centgm. per volta di sublimato nelle vene, cosa che nessun clinico ha mai pensato di fare.

Ora, secondo le ricerche di Behring, il sublimato ha un'azione disinfettante pel siero di sangue, solo quando esso si trovi nella proporzione di 1 : 15 mila. Quindi per poter avere un'azione disinfettante o sterilizzante nell'organismo umano conservando le proporzioni del Behring, bisognerebbe iniettare, calcolando il peso del sangue dell'uomo, equivalente a un tredicesimo del peso del corpo, circa gm. 0.30 di sublimato, e calcolando il peso del corpo umano ad una media di kg. 70 si dovrebbero iniettare gm. 4.66 di sublimato, sempre per mantenere il rapporto 1 : 15 mila. E nel coniglio si dovrebbero iniettare 6 centgm. per chilogrammo di animale, mentre la dose mortale per un coniglio è di 4 mmg. per chilogrammo di animale.

Le dosi terapeutiche di sublimato giovano clinicamente; ma non si deve riguardare questo giovamento come una conseguenza dell'azione antisettica del sublimato. Occorrerebbero per ispiegar quest'azione, come abbiamo detto in principio, dosi troppo forti di sublimato, e anche le dosi enormi, come ha dimostrato lo Spissu non impediscono la proliferazione dei germi nel sangue.

D'altra parte noi sappiamo che dosi forti di sublimato portano una distruzione dei globuli rossi, como accade comunemente nelle cure intensive con preparati mercuriali nella sifilide; mentre dosi minime di mercurio han la proprietà di eccitare la funzione degli organi ematopoietici e di portare un aumento dell'emoglobina e dei globuli rossi, come dimostrò pel primo il Bossi, fin dal 1885 in un lavoro eseguito nel laboratorio del Bizzozzero, e confermato poi da molti autori e anche da noi; il che dimostra come la medesima sostanza possa determinare risultati diametralmente opposti usata in dosi differenti.

Ma se le iniezioni endovenose di sublimato non agiscono come disinfettanti, in che modo possono agire con tanto profitto nell'organismo? Agiscono forse come sostanze immunizzanti? E' quello che andremo mano mano studiando.

II. — Parte sperimentale.

I metodi per istudiare i vari gradi di immunità sono molteplici, e noi abbiamo voluto passarli tutti in rassegna, e istituire sopra ciascuno una serie complessa di esperimenti, per cercar di conoscere il meccanismo della benefica azione delle iniezioni endovenose di sublimato, proposte dal Baccelli, che, come abbiamo visto anche sperimentalmente nella prima parte, non può e non deve attribuirsi al potere battericida del sublimato.

Gli effetti dell'immunità possono studiarsi in vari modi:

1° Infettando un animale vaccinato con una dose mortale di germi e vedere se l'animale in esperimento precedentemente immunizzato, resiste di fronte al controllo non immunizzato.

2° Iniettando negli animali immunizzati dosi mortali di veleni batterici, e vedere se l'azione delle tossine è sopportata di fronte ai controlli.

3° Lo studio delle batteriolisine.

4° Lo studio delle agglutinine.

5° Lo studio della mononucleosi.

Nelle esperienze fatte nell'Istituto d'igiene di Genova dal prof. Canalis e da me, fin dal 1902 abbiamo voluto vedere in primo luogo quali dosi di sublimato erano ben sopportate da un coniglio, e si cominciò con l'iniettare 0,00075 per kg. di animale, in un coniglio, e in un altro 0,0015 per kg., ripetendo l'iniezione per 4 giorni, senza avere alcun inconveniente; solo però si osservò la trombosi delle vene auricolari nelle quali furono praticate le iniezioni di sublimato all'1 $^{0}/_{00}$ in soluzione fisiologica, e edema delle orecchie. I 2 conigli però non presentarono nè albuminuria, nè altri disturbi, e entrambi sopravvissero alle 4 iniezioni delle due differenti dosi di sublimato sopra dette.

In un altro coniglio si praticarono in giorni successivi 2 iniezioni di 0,003 $^{0}/_{00}$ e una pari a 0,005 $^{0}/_{00}$ di sublimato, e si ebbe la morte dell'animale in terza giornata con erosioni e emorragie intestinali, albuminuria e nefrite.

Stabilito così che la dose di 0,001 $^{0}/_{00}$ sebbene superiore alla dose terapeutica era innocua, si cominciarono le esperienze sul carbonchio.

Infettati 2 conigli, inoculando sotto la cute 2 fili ciascuno di spore di carbonchio, se ne lasciò uno per controllo, l'altro fu sottoposto alle iniezioni endovenose quotidiane di sublimato nella proporzione di 1 mmg. per kg. Il coniglio trattato col sublimato morì dopo 4 giorni dall'infezione; il controllo dopo 5 giorni, e in tutti e due si trovò il quadro della setticemia carbonchiosa.

Si ripetè l'esperienza su altri 2 conigli lasciando uno per controllo, e trattando l'altro con iniezioni alla proporzione di ½ mmg. di sublimato per kg.; ma anche qui il coniglio trattato con le iniezioni morì di carbonchio al 4° giorno, e il controllo al 5° giorno dall'infezione.

In un'altra serie di esperienze si inoculò il diplococco nelle vene di 2 conigli; uno si lasciò per controllo, nell'altro si cominciarono a praticar subito e si ripeterono quotidianamente le iniezioni endovenose di sublimato nella proporzione di 0,0006 $^{0}/_{00}$ per kg. di animale. Il coniglio trattato col sublimato morì di setticemia diplococcica dopo 2 giorni, il controllo senza alcun trattamento morì dopo 3 giorni dall'infezione.

Ripetuta l'esperienza col diplococco, lasciando un coniglio di controllo,

e trattando l'altro con iniezioni quotidiane di $^{1}/_{4}$ di mmg. per kg., questo morì dopo 3 giorni mentre il controllo sopravvisse all'infezione.

In un altro gruppo di esperienze ci servimmo dello streptococco piogeno per iniezione endoperitoneale. Un coniglio fu lasciato per controllo, nell'altro si praticò contemporaneamente un'iniezione endovenosa pari a $^{1}/_{10}$ di mmg. per kg. d'animale, e dopo 24 ore si ripetè l'iniezione della medesima dose di sublimato. Il coniglio di controllo morì dopo 23 ore, quello trattato col sublimato dopo 28 ore.

Ripetuta questa esperienza con le medesime norme e proporzioni iniettando però metà della dose di brodocoltura streptococcica, lasciandone uno per controllo, e iniettando nell'altro $^{1}/_{10}$ di mmg. di sublimato per kg. d'animale, questo morì dopo 4 giorni, il controllo ha sopravvissuto.

In tutti questi casi fu praticata l'autopsia e si riscontrarono sempre i germi nel sangue circolante.

Queste esperienze quindi, come quelle del Serafini e dello Spissu, dimostrano che anche le dosi terapeutiche di sublimato non impediscono nel coniglio la moltiplicazione dei germi e la morte dell'animale.

Ma per questo non mi credei certo autorizzato a concludere che le iniezioni endovenose clinicamente non servano.

Il coniglio è un animale molto differente dall'uomo, in cui la recettività all'infezione è enorme, e le dosi terapeutiche o tossiche di sublimato non riescono a impedire o ritardare l'infezione.

Onde volli con più ordine procedere nelle ulteriori esperienze, perchè le prime prove tentate riuscivano negative o contradittorie. Intanto però da questi studi preliminari si poteva già ritenere che mentre le forti dosi di sublimato riuscivano dannose, le dosi più deboli esercitavano qualche azione terapeutica; ed era giusto il concetto del Clinico di Roma che *a dose minima corrisponde effetto massimo.*

Le esperienze che seguirono a queste prime, furono condotte senza il piano prestabilito dello studio dell'immunità; a questo concetto noi non s'era pensato quando si studiò l'azione preventiva e curativa delle iniezioni di sublimato; soltanto più tardi, dopo i buoni risultati ottenuti nelle prime ricerche, si pensò che si potevano coordinare i risultati delle esperienze fatte, con le moderne teorie sull'immunità, completando quelle che, relativamente al concetto fondamentale sull'immunità, mancavano ancora.

III. — Esperienze sulla immunizzazione nelle infezioni sperimentali.

Ritornando al concetto già ampiamente esposto delle vaccinazioni contro le infezioni sperimentali, abbiamo iniziato una serie di esperienze. Nel praticare le nostre ricerche, abbiamo seguito due vie: 1ª di iniettare nelle vene degli animali dosi piccolissime di sublimato in modo da istituire una specie di immunizzazione chimica attiva antibatterica, indi determinare l'infezione batterica sperimentale; 2ª di infettare gli animali con i batteri, indi cercare di provocarne l'immunità, o aumentare i poteri di resistenza degli animali, iniettando nelle vene piccolissime dosi di sublimato.

a) *Vaccinazioni preventive.* — Col prof. Canalis avevo visto che conigli infettati col carbonchio, col diplococco e collo streptococco morivano più presto dei rispettivi controlli se venivano trattati con le iniezioni endovenose di dosi di sublimato uguali ad un mmgm., mezzo mmgm., un quarto di mmgm. per kg. d'animale: mentre diminuendo la dose del sublimato nelle iniezioni endovenose

si potè in un gruppo di esperienze ottenere la sopravvivenza dei conigli trattati con sublimato.

Dalle esperienze fatte mi ero formato il concetto che quanto più forte era la dose del sublimato iniettato, tanto più rapidamente avveniva la morte dell'animale in esperimento sottoposto alle varie iniezioni, e ciò si accordava anche colle esperienze del Serafini e dello Spissu, i quali avevano dimostrato che le forti dosi di sublimato accelerano la morte degli animali.

In un gruppo di esperienze in quest'ordine di idee prendemmo 12 conigli e li assoggettammo tutti per 10 giorni alle iniezioni endovenose di $^1/_{10}$ di mmgm. di sublimato.

Dopo questo primo periodo iniettammo nel peritoneo di 5 conigli un cmc. di cultura diplococcica, mentre 2 conigli non sottoposti al trattamento endovenoso preventivo, servirono di controllo, avendo ricevuta la medesima dose di cultura diplococcica, per iniezione endoperitoneale. I due conigli di controllo morirono entrambi in due giorni, mentre dei 5 conigli, trattati colla vaccinazione con sublimato, uno morì dopo 4 giorni, gli altri 4 sopravvissero all'infezione.

Altri 5 conigli vaccinati col sublimato furono infettati con 2 cmc. di cultura streptococcica, e due conigli normali servirono di controllo, infettati colla medesima dose della stessa cultura.

I due conigli di controllo morirono dopo 24 ore, gli altri cinque sopravvissero tutti all'infezione.

Gli altri due conigli vaccinati col sublimato furono infettati con ½ cmc. di sangue di coniglio morto di infezioae carbonchiosa, e due conigli normali servirono di controllo infettati colla stessa dose di sangue. I due conigli controllo morirono uno dopo due giorni, l'altro dopo sei, gli altri due vaccinati col sublimato sopravvissero all'infezione.

Queste esperienze quindi dimostrano che, vaccinando gli animali con le iniezioni giornaliere di sublimato, si aumenta la resistenza degli animali all'infezione in modo che essi possono sopravvivere alle iniezioni sicuramente mortali di diplococco. di streptococco e di carbonchio.

b) *Immunizzazione post infettiva.* — Nelle mie esperienze fatte in collaborazione col prof. Canalis non eravamo riusciti a salvare gli animali inoculati con culture virulente di carbonchio, di diplococco e di streptococco trattandoli con le iniezioni endovenose di sublimato.

Ma le dosi di sublimato, che si iniettavano negli animali, erano forse troppo forti, onde volli riprendere quelle esperienze, iniettando dosi molto minori e frazionate di sublimato.

A tale scopo presi sei conigli, furono tutti sottoposti alla iniezione nel peritoneo di due cmc. di coltura diplococcica, capace di determinare sicuramente la morte dell'animale in 48 ore. Due conigli furono lasciati come controlli, e negli altri quattro praticai le iniezioni endovenose di sublimato, alla dose di $^1/_{30}$ di mmgr. ripetute tre volte al giorno alla distanza di cinque ore una dall'altra.

I 2 conigli controllo morirono dopo 48 ore per diplococcemia; mentre dei 4 conigli trattati per 5 giorni con la terapia endovenosa, 1 morì dopo 5 giorni, gli altri 3 sopravvissero tutti all'infezione.

Nel coniglio morto non si trovarono diplococchi nel sangue, ma nel peritoneo si riscontrò il diplococco associato al *bacterium coli.*

Ripetei l'esperienza collo streptococco piogeno, capace di uccidere gli animali nello spazio di tre giorni.

Si iniettarono nel peritoneo di 6 conigli 2 cmc. di brodocultura streptococcica, e 2 conigli furono lasciati per controllo, mentre negli altri 4 furoni prati-

cate 3 volte al giorno, alla distanza di 5 ore una dall'altra, iniezioni endovenose di $\frac{1}{3}$ di mmgr. di sublimato.

I due conigli di controllo morirono uno dopo 2 giorni l'altro dopo 3, di streptococcemia, mentre gli altri 4 trattati col sublimato sopravvissero tutti all'infezione.

In altri 4 conigli iniettammo sotto la cute $\frac{1}{2}$ cmc. di sangue di coniglio morto d'infezione carbonchiosa, prodotta con 2 fili contenenti spore di carbonchio posti sotto la cute. Due furono lasciati come controlli e negli altri due praticammo le iniezioni endovenose di $\frac{1}{30}$ di mmgr. di sublimato ripetute 3 volte al giorno. I 2 conigli controllo morirono entro 3 giorni, mentre dei 2 conigli trattati con la terapia endovenosa, uno morì dopo 6 giorni e l'altro sopravvisse all'infezione.

Questo gruppo di esperienze dimostra che anche nelle infezioni sperimentali da diplococco, carbonchio e specialmente da streptococco, le iniezioni endovenose di sublimato a dosi minime e refratte possono salvare gli animali.

III. — **Esperienze sulla immunità antitossica.**

Secondo le varie dottrine di Ehrlich, Buchner, Metschnikoff, per ispiegarci il meccanismo della produzione dell' antitossina, si tratta sempre di vaccinazioni con tossine specifiche, capaci di determinare antitossine specifiche contro quei dati germi. Nel caso nostro l'azione è molto più complessa; il sublimato agirebbe non come una tossina specifica, ma come una tossina generale, una specie di *politossina*, capace di determinare *poliantitossine*.

La dottrina della immunità antitossica si fonda sulla nota scoperta del Behring che, trattando gli animali con dosi non mortali di tossina, nel siero di questi animali, dopo un certo tempo appariscono sostanze capaci di *neutralizzare questa tossina*.

Quindi mediante iniezioni di dosi di tossina, piccole da principio, e successivamente sempre crescenti, si giunge a rendere l' animale insensibile del tutto a dosi elevate di veleno. Inoltre la iniezione di piccole quantità di siero, ricavato da animali immunizzati con tale metodo contro la tossina difterica o tetanica, è sufficiente a conferire ad altri animali normali una immunità, sia pure passeggera, contro l'inoculazione di dette tossine, sempre per la comparsa nel siero di sangue di alcuni *corpi specifici* (*antitossine*) capaci di neutralizzare le anzidette tossine.

Anche l'Ehrlich, come abbiam detto, riuscì ad immunizzare gli animali contro la ricina e l'abrina e vide che, elevando le dosi di veleno, la immunità dell'animale verso tali potenti tossine poteva essere considerevolmente aumentata, e al tempo stesso cresceva la efficacia del suo siero.

Calmette ed altri immunizzarono i conigli contro il veleno dei serpenti. Kemperer immunizzò le capre contro la tossina del bacillo botulinico. E' noto che il sangue di specie eterogenee è tossico per un organismo: ora in questi ultimi anni si riuscì anche ad immunizzare gli animali contro l'iniezione di sangue eterogeneo.

Il *siero di sangue* di un animale immunizzato mediante iniezioni di dosi sempre crescenti di tossina, non solo ha proprietà preventive e curative nello organismo vivente, ma è anche capace di neutralizzare la tossina *in vitro*, rendendola completamente innocua.

(*Continua*).

III.

Policlinico "Umberto I„ in Roma
VI Padiglione - Medico Primario prof. V. Ascoli

L'azione dei raggi Röntgen nell'infezione malarica

per il Dott. ALBERTO DEMARCHI.

Sono ormai oltremodo numerose le osservazioni e gli studî sull'azione dei raggi Röntgen rispetto ai germi, patogeni o non, e da molti sperimentatori venne ricercata, con vario risultato, l'influenza che il nuovo agente fisico poteva esercitare sia direttamente sui germi stessi, sia su focolai morbosi determinati negli animali mediante l'inoculazione di germi patogeni, sia su svariate lesioni microbiche dell'uomo (Mink, Rieder, Lortet, Colombo, Luraschi, Génaud, Memmo, De Renzi, Ellingwood, Sormani, Ausset e Bédart, Rendu e Du Castel, Chanteloub, Deschamps, Bergonié, Cipollina e V. Maragliano, ecc., ecc.).

Quantunque i risultati ottenuti fossero poco incoraggianti e gran parte degli autori concludessero per un'azione negativa o quasi dei raggi X sui microbî in genere, nell'estate e nell'autunno del decorso anno 1905, per suggerimento del prof. Ascoli, volli studiare in un'altra specie di esseri parassitari, cioè nei parassiti della malaria, l'azione dei raggi di Röntgen.

Naturalmente, per ragioni ovvie a comprendersi, non era facile poter studiare l'azione dei raggi X applicati direttamente ai parassiti malarici; perciò mi era necessario servirmi dell'organismo infetto, procurando di far cadere l'azione dei raggi su una zona del corpo o su un organo dove più estesamente e più diffusamente potesse esplicarsi l'influenza dei raggi sui parassiti della malaria.

E' risaputo come la milza subisca precocemente alterazioni per opera dell'infezione malarica, e come essa, a preferenza di altri organi ed in maggiori proporzioni, sia come un serbatoio dei parassiti malarici.

D'altra parte, l'Heinecke nel 1903, con le sue esperienze sugli animali, aveva dimostrato che non solo i raggi Röntgen hanno un potere di penetrazione anche sulla milza, ma che la loro azione è quasi elettiva per i corpuscoli malpighiani, in cui induce alterazioni le quali son più spiccate e più precoci di quelle cutanee, mentre è più lenta e tardiva sulla polpa splenica. Le applicazioni pratiche che l'Heinecke si riprometteva da queste sue ricerche,

erano state riscontrate già prima da Senn di Chicago in due casi di pseudoleucemia, e poi in un caso di leucemia spleno-midollare; in seguito, lo stesso metodo di cura venne applicato da Brown e da Steinvoud, e con i casi di leucemia in tal modo trattati di Brant e Crane, Guilloz e Spillmann, Guerra, Bozzolo, Herman Grad, Fried, Aubertin e Beaujard, Gay, Wendel, De la Camp, Schleip e Hilderbrandt, Grawitz, Smith ed altri, e con quelli di morbo di Banti del Bozzolo e del Varanini, le osservazioni si vennero man mano moltiplicando, ed ora sono già numerosissime.

Le osservazioni cliniche diedero la conferma alle ricerche di Heinecke, ed in tal modo, sia per gli esperimenti sugli animali, sia per i dati clinici, rimaneva stabilito che le applicazioni dei raggi Röntgen esercitano una evidente azione sulla milza. Perciò io pensai di avvalermi, nelle mie ricerche, dello stesso metodo adoperato dai vari osservatori, di applicare cioè i raggi X sulla regione splenica, sicuro che essi sarebbero penetrati nell'organo ed avrebbero potuto eventualmente influenzare in una maniera qualsiasi i parassiti della malaria in esso contenuti.

Mi sono proposto, nelle mie ricerche, di studiare i tre casi che, a mio parere, potevano verificarsi per l'azione dei raggi X rispetto ai parassiti malarici, e cioè:

1° I raggi X potevano determinare un più copioso versamento nel circolo di parassiti latenti nella milza, e quindi dare accessi febbrili di maggiore gravezza ed intensità, oppure provocare la rapida comparsa di recidive in soggetti apirettici.

2° I raggi X potevano esercitare un'azione dannosa sui parassiti ed ostacolarne o modificarne il regolare ciclo di sviluppo; in tal caso si doveva assistere, senza l' intervento di altro sussidio terapeutico, al più o meno rapido decrescere degli accessi fino alla loro scomparsa, e ad una simultanea diminuzione e scomparsa dei parassiti dal sangue,

3° I raggi X potevano non esercitare azione alcuna sui parassiti, ed allora si sarebbe visto svolgersi come nei casi ordinari il quadro clinico dell'infezione, senza che esso presentasse alcunchè di speciale da doversi attribuire all'azione dei raggi Röntgen, e senza che il reperto parassitario del sangue presentasse alcuna modificazione speciale, la quale non fosse in rapporto con il noto andamento dei vari generi di infezione malarica.

L'esame microscopico del sangue praticato prima e dopo le applicazioni di raggi X, sia a breve distanza, sia dopo parecchie ore dall'applicazione stessa, e le curve termiche messe in raffronto alle applicazioni radioterapiche, mi avrebbero fornito i migliori criteri per giudicare dell'azione dei raggi X in rapporto alle tre eventualità suddette.

Per questo, le storie cliniche da me riportate sono accompagnate, oltre che da alcuni reperti ematologici, dalle tabelle termografiche, in cui si può

rilevare agevolmente, nei singoli casi, l'andamento della curva termica tanto prima che fossero cominciate le applicazioni radioterapiche, quanto dopo il loro inizio.

Ho diretto il mio studio a tutte tre le specie d'infezione malarica: quartana, terzana lieve e infezione estivo-autunnale.

Nel primo caso che fu oggetto del mio studio, ed in cui, cessati gli accessi febbrili senza somministrazione di chinina, si praticavano le sole applicazioni radioterapiche quotidiane, mi fu dato osservare che, sotto l'influenza di esse, il tumore di milza, voluminoso, si riduceva sensibilmente e con una certa rapidità, quale non si osserva di solito sotto l'influenza di altre cure. Rivolsi allora il mio studio anche all'azione che i raggi X esercitavano sul tumore splenico malarico, e volli ricercare se esso si riduceva di volume ed in quali proporzioni. Un simile risultato era già stato notato nelle splenomegalie leucemiche, e tutti gli ossevatori che ho di sopra ricordato e che hanno applicato la radioterapia nel trattamento della leucemia, riportano delle accentuatissime diminuzioni di volume del tumore di milza, che in taluni casi, sviluppato in maniera colossale, si riduceva enormemente. Anche nella splenomegalia da morbo di Banti, Bozzolo e Varanini osservarono una diminuzione del tumore splenico, ma in proporzioni minori di quanto suole accadere nella leucemia, e questi autori ne danno la ragione.

Ora se, a parte i gravi e complessi disturbi funzionali che le alterazioni spleniche da malaria inducono nel « piccolo circolo addominale », come lo chiama Baccelli, e che sono stati minutamente descritti da Ascoli, si pensa che un grosso tumore di milza, per sola azione meccanica, pel suo volume e pel suo peso, può essere di grave molestia e di nocumento all'infermo, specie per l'ostacolo che porta al normale funzionamento dello stomaco e dell'intestino, e può dar luogo ad accidenti gravissimi e talvolta mortali (torsione del peduncolo, rotture, emorragie nell'interno dell'organo), si comprenderà quale importanza possa avere un mezzo che valga a ridurre il tumore splenico nei malarici, limitandone, per lo meno, gli effetti dannosi.

Tentativi e studi in questo senso furono già fatti e vari furono i rimedi preconizzati; le docce spleniche, l'elettricità (Botkin), le iniezioni ipodermiche iodo-iodurate (Parona), le iniezioni endospleniche di acqua sterile (Murri, Boari), di ergotina (Fenoglio), di ergotinina, di stricnina, di liquore del Fowler, di acido fenico (Mosler), di chinina (Fazio).

Io riferirò i risultati da me ottenuti mediante l'applicazione dei raggi Röntgen in corrispondenza dell'aia di ottusità splenica, e, a maggiore chiarezza, riporterò alcuni schemi di percussione in cui è segnato il limite dell'ottusità splenica all'inizio (linea esterna) ed alla fine (linea interna) delle applicazioni radioterapiche.

Riassumerò quindi dapprima brevemente le storie cliniche dei miei infermi, esponendole piuttosto in ordine logico, anzichè cronologico.

Febbre quartana.

OSSERVAZIONE I. — M..... E..... di anni 12: proviene dalle Tre Fontane, luogo malarico nei pressi di Roma. Ha sofferto febbri anche negli anni precedenti, ma non ne ricorda con precisione l'epoca. Nell'agosto u. s. cominciò ad avere febbri di cui non sa bene precisare il tipo, e che s'iniziavano con brivido. Ricoverato una prima volta all'ospedale, le febbri cessarono, ma essendo ricomparse da tre giorni, il 24 settembre è accolto nuovamente all'ospedale.

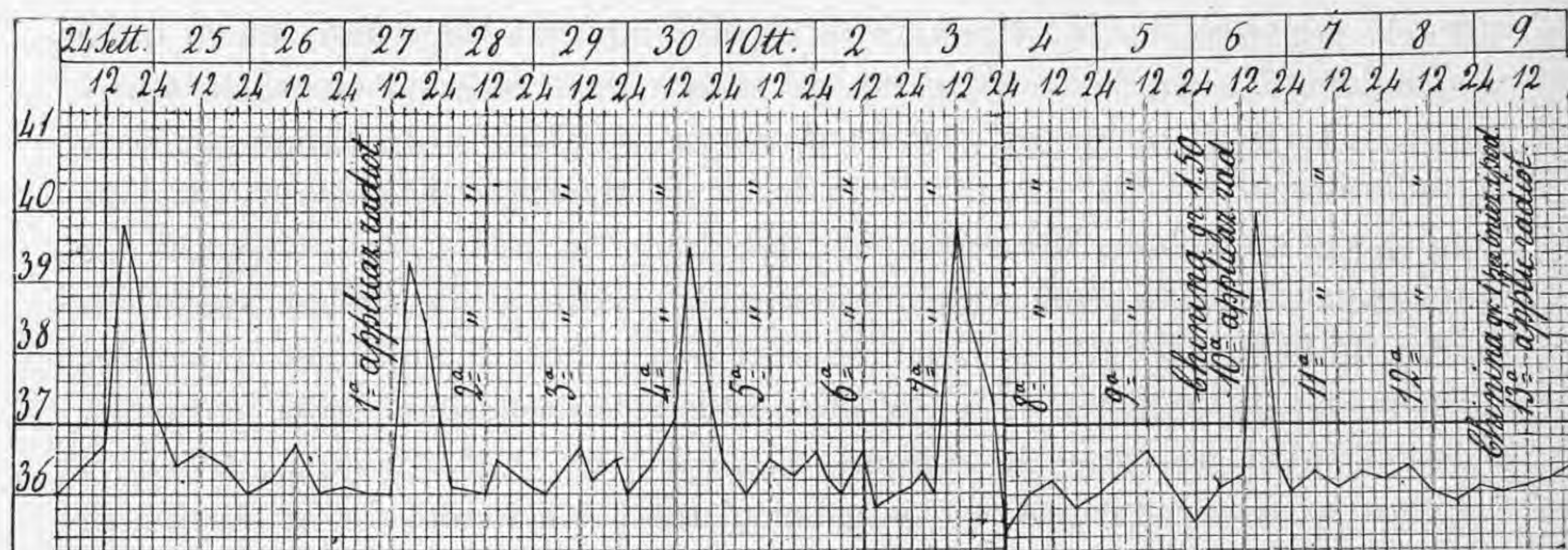



TABELLA I. (M..... E..... Osservazione I).

I limiti della milza sono i seguenti (fig. 1):

margine superiore:

sull'ascellare posteriore, margine inferiore dell'VIII costola;

sull'ascellare media, VII spazio intercostale;

sull'ascellare anteriore e sull'emiclaveare, VII costola;

margine anteriore: decorre quasi rettilineo parallelamente alla linea xifo-ombelicale e dista da essa cm. 2 ½;

margine inferiore: deborda dall'arcata costale:

cm. 2 ½ sull'ascellare posteriore prolungata;

cm. 6 sull'ascellare media prolungata;

cm. 9 sull'ascellare anteriore prolungata;

cm. 11 sull'emiclaveare prolungata;

diametro della milza sull'ascellare media cm. 18.

FIG. 1 - Schema dell'aia di ottusità splenica (M..... E.... Osservazione I).

La milza è molto dura, indolente alla palpazione, si sposta poco coi movimenti respiratorii.

Esame microscopico del sangue: praticato poche ore dopo la fine dell'accesso febbrile, fa notare numerose forme giovani di parassiti della quartana.

27 settembre: s'iniziano le applicazioni di raggi X sulla regione splenica, che vengono ripetute quotidianamente fino all'uscita dell'infermo dall'ospedale.

L'esame del sangue a fresco e con preparati colorati, praticato sia prima che dopo l'applicazione radioterapica e per parecchi giorni di seguito, non ha fatto mai rilevare modificazione alcuna nel numero e nelle proprietà vitali dei parassiti, e si è potuto seguire il ciclo completo di sviluppo di essi, e più di una volta, facendo la presa del sangue in tempo opportuno, si è potuta osservare la fase di sporulazione. Del pari, gli accessi febbrili si seguirono immutati sia per l'intensità che per la durata (tabella termografica I).

6 ottobre: si somministra la chinina alla dose di gm. 1.50 per bocca.

Il volume della milza è alquanto aumentato; il suo limite anteriore ha oltrepassato di circa 1 cm. quello segnato precedentemente e il limite inferiore lo ha oltrepassato di circa cm. 2, tanto che sorpassa di poco la spina iliaca anterior superiore.

9 ottobre: si somministra 1 gm. di chinina con uretano (formola Gaglio) per iniezione ipodermica.

10 ottobre: chinina gm. 1 per bocca.

Esame del sangue: assenza di parassiti della malaria.

11, 12, 13 ottobre: chinina gm. 1 *pro die*.

14 ottobre: si sospende la somministrazione della chinina, proseguendo le applicazioni radioterapiche quotidiane.

26 ottobre: i confini della milza sono i seguenti:

margine superiore:

sull'ascellare posteriore, IX costola;
sull'ascellare media, VIII costola;
sull'ascellare anteriore, VIII costola;

margine anteriore: decorre lungo l'ascellare anteriore prolungata e dista cm. 8 dalla linea xifo-ombelicale:

margine inferiore: deborda dall'arcata costale:

cm. 2 sull'ascellare posteriore prolungata;
cm. 3 sull'ascellare media prolungata;
cm. 7 sull'ascellare anteriore prolungata;

diametro della milza sull'ascellare media cm. 14. La consistenza del tumore splenico è alquanto diminuita.

Il 26 ottobre l'infermo lascia l'ospedale, dopo aver praticato complessivamente 29 applicazioni radioterapiche, di cui 18 dopo l'ultimo attacco febbrile.

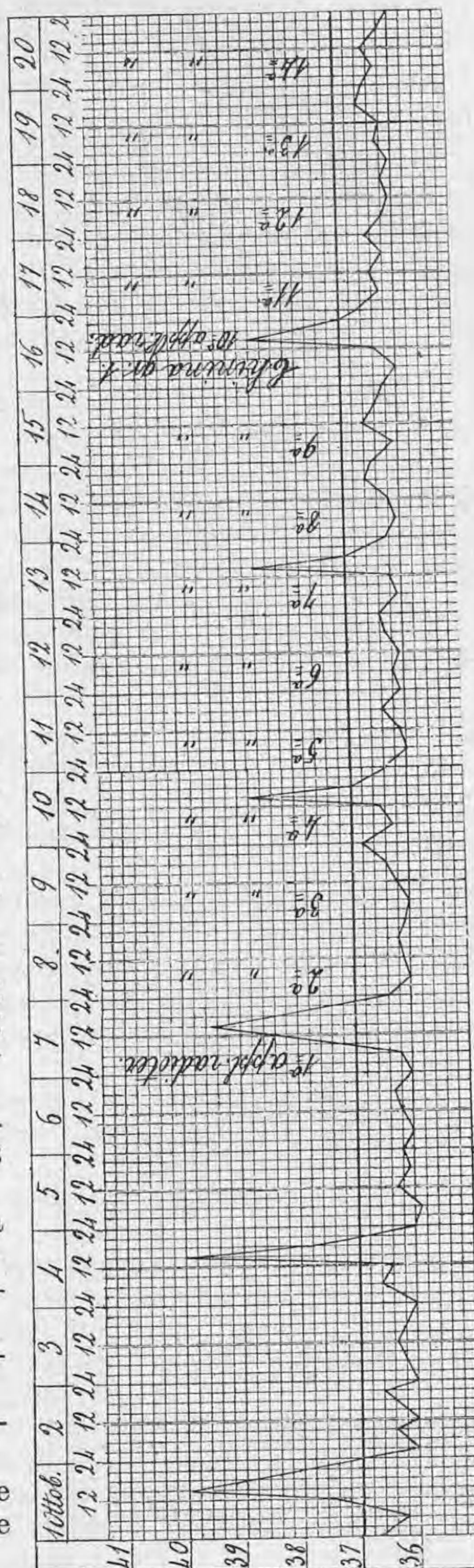



TABELLA II. (M..... A..... Osservazione II).

OSSERVAZIONE II. — M..... A..... di anni 24, calzolaio.

Dalla fine di giugno alla metà di luglio 1904 fu a lavorare a Ponte Galera, località malarica nella campagna romana; dal 17 luglio dello stesso anno cominciò ad avere febbri che s'iniziavano con brivido e cadevano con profusi sudori, e di cui l'infermo non sa precisare il tipo. Gli accessi febbrili, che cedevano all'uso della chinina, ritornavano ad intervalli più o meno lunghi, di settimane ed anche di qualche mese.

Entra all'ospedale il 29 settembre u. s.

30 settembre: l'esame obbiettivo non rivela alcun che d'interessante negli organi interni, all'infuori di un grosso tumore di milza, la cui delimitazione dà i seguenti risultati:

margine superiore:

sull'ascellare posteriore, VIII costola;

sull'ascellare media, VII spazio intercostale;

sull'ascellare anteriore, VII costola;

sull'emiclaveare, VII costola;

margine anteriore: oltrepassa la parasternale prolungata e dista cm. 3 dalla linea xifo-ombelicale;

margine inferiore: deborda dall'arcata costale:

di circa cm. 1 ½ sull'ascellare posteriore prolungata e sull'ascellare media prolungata;

di cm. 3 ½ sull'ascellare anteriore prolungata;

di cm. 5 sull'emiclaveare prolungata;

diametro della milza sull'ascellare media cm. 15.

Esame microscopico del sangue: discreto numero di parassiti della quartana, a medio sviluppo.

L'infermo, lasciato senza chinina, ha gli accessi tipici di febbre quartana e dopo il secondo attacco febbrile, nel giorno in cui doveva sopraggiungere il terzo attacco, inizia le applicazioni di raggi X sulla regione splenica; esse furono quotidiane (tabella termografica II).

L'esame del sangue praticato prima e dopo le applicazioni radioterapiche per

TABELLA III. (C..... U..... Osservazione III).

molti giorni, sia a fresco, sia con preparati colorati, non dimostrò mai alcuna rilevante modificazione o nel numero o nelle proprietà vitali dei parassiti e si è potuto seguire tutto il ciclo evolutivo del loro sviluppo. Solo con gli ultimi attacchi febbrili più miti si notò una lieve diminuzione nel numero di essi.

16 ottobre: 1 gm. di chinina per bocca.

17 ottobre e giorni seguenti: si continua la somministrazione della chinina pur proseguendo l'applicazione radioterapica sulla regione splenica.

Anche in questo caso il volume della milza non diminuì affatto fino a quando non cessarono gli accessi febbrili; solo dopo la cessazione di questi si cominciò a notare una progressiva diminuzione del tumore splenico, di cui però non si possono riportare i limiti all'uscita dell'infermo dall'ospedale, poichè egli andò via improvvisamente e a mia insaputa.

Osservazione III. — C..... U..... di anni 12.

Dall'agosto u. s. cominciò ad avere delle febbri di cui non sa dire il tipo, e che s'iniziavano con brivido intenso e terminavano con profuso sudore. Curato fin dal principio con la chinina somministrata per bocca, le febbri non cedettero mai completamente e riapparivano ad intervalli più o meno brevi, non ostante che l'infermo avesse continuato a prendere la chinina a dosi generose. Il C..... entra all'ospedale il 13 novembre 1905.

14 novembre: all'esame obbiettivo si nota un rilevante pallore cereo della cute, modico ingrandimento del fegato, grosso tumore di milza, i cui limiti sono:

margine superiore:
sull'ascellare posteriore, VIII spazio intercostale;
sull'ascellare media, VII costola;
sull'ascellare anteriore, VI spazio intercostale;
sull'emiclaveare, VI spazio intercostale;
margine anteriore: dista cm. 2 ½ dalla linea xifo-ombelicale:
margine inferiore: deborda dall'arcata costale:
cm. 3 sull'ascellare posteriore prolungata;
cm. 4 ½ sull'ascellare media prolungata;
cm. 4 ½ sull'ascellare anteriore prolungata;
cm. 5 sull'emiclaveare prolungata;
diametro della milza sull'ascellare media cm. 13.

Alla palpazione la milza è dura, a margini arrotondati, indolente, spostabile coi movimenti respiratorii.

Esame microscopico del sangue: scarsi parassiti della quartana.

Si lascia l'infermo senza chinina.

18 novembre: constatato che il volume della milza non ha subìto modificazioni apprezzabili e che la curva termica corrisponde alla diagnosi microscopica, è quella cioè di una quartana semplice tipica, si fanno iniziare all'infermo le applicazioni radioterapiche quotidiane sulla ragione splenica, come nelle osservazioni precedenti (tabella termografica III).

7 dicembre: chinina gm. 1 per bocca; si continua la somministrazione della chinina alla dose di 1 gm. *pro die*, fino al giorno 11 dicembre. Il 12 si sospende il farmaco. Si nota una lieve diminuzione del tumore di milza, che diviene più accentuato nei giorni seguenti. L'infermo non ha più alcun accesso di febbre ed il 24 dicembre lascia l'ospedale.

24 dicembre: i limiti della milza sono:

margine superiore:
sull'ascellare posteriore, IX costola;

sull'ascellare media, VIII costola;
sull'ascellare anteriore, VII spazio intercostale;
margine anteriore: dista cm. 8 dalla linea xifo-ombelicale e oltrepassa di circa 1 cm. la linea ascellare anteriore prolungata;
margine inferiore: decorre lungo l'arcata costale;
diametro della milza sull'ascellare media, cm. 7.

Nelle profonde inspirazioni si palpa il margine inferiore della milza che appare meno dura e consistente.

Il C. ha praticato complessivamente 36 applicazioni radioterapiche sulla regione splenica, di cui 19 dopo l'ultimo accesso febbrile. Sulla cute della regione splenica, nella zona delle applicazioni radioterapiche, si nota un arrossimento diffuso che scompare con la pressione.

I ripetuti esami microscopici del sangue, eseguiti come negli altri casi, non hanno fatto notare modificazione alcuna relativamente ai parassiti della malaria.

Febbre terzana primaverile.

OSSERVAZIONE IV. — F..... A..... di anni 12, da Roma.

Dai primi di ottobre u. s. cominciò ad avere degli accessi febbrili che essa dice a tipo quotidiano e che si ripeteono per circa una settimana. La febbre s'iniziava al mattino verso le 7 con brivido e terminava con sudore nelle ore pomeridiane. In seguito alla somministrazione della chinina le febbri cessarono e l'inferma stette bene fino al 31 ottobre, giorno in cui fu presa di nuovo da febbre e fu ricoverata all'ospedale.

TABELLA IV (F..... A..... Osservazione IV).

2 novembre: nulla di notevole all'esame obbiettivo, tranne la presenza di un rilevante tumore di milza, i cui limiti sono:
margine superiore:
sull'ascellare posteriore, VII spazio intercostale;
sull'ascellare media, VII costola;
sull'ascellare anteriore, VI costola;
sull'emiclaveare, VI costola;
margine anteriore: dista cm. 4 dalla linea xifo-ombelicale;
margine inferiore: deborda dall'arcata costale:

cm. 3 sull'ascellare posteriore prolungata;
cm. 4 ½ sull'ascellare media prolungata;
cm. 6 sull'ascellare anteriore prolungata;
cm. 6 sull'emiclaveare prolungata;
diametro della milza sull'ascellare media cm. 13.

All'esame microscopico del sangue, praticato alle ore 10, si rileva la presenza di una doppia generazione di parassiti della terzana primaverile in numero piuttosto abbondante; si notano parecchie sferule pigmentate libere nel plasma; delle forme endoglobulari alcune sono adulte ed occupano quasi tutto il globulo rosso; altre, più piccole, occupano da un terzo a metà dell'emazia.

Non si somministra chinina all'inferma

3 novembre: s'iniziano le applicazioni radioterapiche sulla regione splenica.

Gli esami microscopici del sangue praticati il 3 novembre e nei giorni successivi, dimostrano la graduale scomparsa di una generazione di parassiti; la febbre assume il tipo netto di una terzana semplice (tabella termografica IV). Negli esami del 9, 10, 11 novembre si nota uno scarsissimo numero di parassiti, leucociti contenenti pigmento e pigmento libero.

10 novembre: si nota una lieve diminuzione del tumore di milza, i cui margini anteriore ed inferiore si trovano circa 1 cm. più in dentro, rispetto all'aia di ottusità splenica, del confine precedentemente segnato.

L'inferma continua a fare le applicazioni radioterapiche fino al giorno 2 dicembre. In complesso, ne ha praticato 30, di cui 25 dopo la scomparsa degli accessi febbrili. La febbre non è più ritornata durante la permanenza dell'inferma all'ospedale.

3 dicembre: limiti della milza:

margine superiore:
sull'ascellare posteriore, VIII spazio intercostale;
sull'ascellare media, VII spazio intercostale;
sull'ascellare anteriore, VII costola;

margine anteriore: dista cm. 7 ½ dalla linea xifo-ombelicale;

margine inferiore: si trova all'arcata costale sull'ascellare posteriore; deborda dall'arco costale:
cm. 2 sull'ascellare media prolungata;
cm. 3 sull'ascellare anteriore prolungata;
diametro della milza sull'ascellare media cm. 9 ½.

Febbri estivo-autunnali

Osservazione V. — Di P..... S..... di anni 20, contadina. Ha sempre dimorato e lavorato nella campagna romana e fin da bambina è andata soggetta molto spesso a febbri malariche. Presentemente da circa sette giorni è presa da febbri intorno al cui tipo e durata l'inferma non sa dare notizie precise; la febbre s'inizia con brivido, s'accompagna a cefalea, termina con sudore.

1° settembre: all'esame obbiettivo si nota:

Cuore: *ictus* della punta al IV spazio intercostale, 1 cm. in fuori dell'emiclaveare; aia di ottusità in alto alla III costola, a destra deborda di circa 1 cm. dal margine sternale; ascoltazione: 1° tono alla punta seguito da un soffio che è più forte sul *centrum cordis* e sul focolaio della polmonare; 2° tono sulla polmonare rinforzato.

Fegato: leggermente ingrandito, a superficie liscia e regolare, indolente alla palpazione.

Milza : i limiti di essa sono (fig. 2):

margine superiore :

sull'ascellare posteriore, VIII costola;
sull'ascellare media, VII costola;
sull'ascellare anteriore, VI spazio intercostale;
sull'emiclaveare, VI costola;
sulle altre linee si confonde con l'ottusità epatica;

margine anteriore: oltrepassa di poco (circa ½ cm.) la linea xifo-ombelicale;

margine inferiore: deborda dall'arcata costale :

cm. 3 sull'ascellare posteriore prolungata;
cm. 5 sull'ascellare media prolungata;
cm. 7 sull'ascellare anteriore prolungata;
cm. 9 sull'emiclaveare prolungata;
sulla linea mediana arriva all'unione del terzo inferiore con i due terzi superiori della linea xifo-ombelicale;

diametro della milza sull'ascellare media cm. 16: essa è dura, indolente alla palpazione, si sposta coi movimenti respiratorii.

FIG. 2 - Schema dell'aia di ottusità splenica. (Di P..... S..... Osservazione V).

Esame del sangue: scarsi plasmodi estivo-autunnali anulari.

Non si somministra chinina.

5 settembre: inizia le applicazioni radioterapiche che vengono proseguite quotidianamente.

6 settembre: esame del sangue: scarsissime forme rotonde del ciclo semilunare, qualche semiluna, assenza di plasmodi.

8 settembre: il volume della milza è diminuito ed il suo margine interno dista circa cm. 1 ½ dalla linea mediana; la consistenza dell'organo è minore.

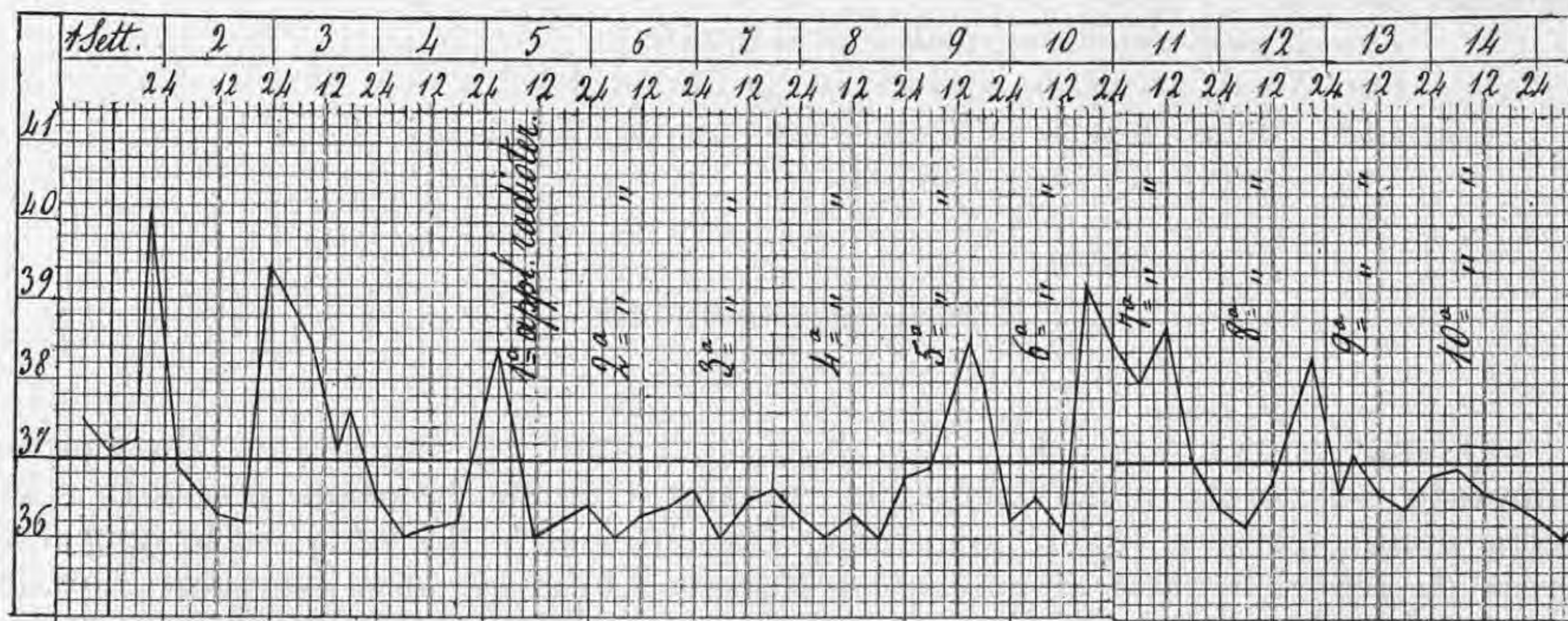



TABELLA V. (Di P..... S..... Osservazione V).

11 settembre: esame del sangue: scarsissimi plasmodi anulari; qualche semiluna.

Il volume della milza è leggermente aumentato.

14 settembre: esame del sangue: negativo.

16 settembre: si nota di nuovo una diminuzione del tumore di milza.

L'inferma prosegue le applicazioni quotidiane radioterapiche sulla regione splenica fino alla sua uscita dall'ospedale, in modo che ne pratica complessivamente 19, di cui 11 dopo l'ultimo accesso febbrile.

24 settembre: i limiti della milza sono:

margine superiore:
sull'ascellare posteriore, VIII spazio intercostale;
sull'ascellare media, VII spazio intercostale;
sull'ascellare anteriore, VII costola;
sull'emiclaveare, VII costola;

margine anteriore: arriva alla parasternale prolungata e dista cm. 5 ½ dalla linea xifo-ombelicale;

margine inferiore: deborda dall'arcata costale:
cm. 1 ½ sull'ascellare posteriore prolungata;
cm. 2 ½ sull'ascellare media prolungata;
cm. 4 sull'ascellare anteriore prolungata;
cm. 5 sull'emiclaveare prolungata;

diametro della milza sull'ascellare media cm. 12.

La consistenza della milza è notevolmente diminuita.

Osservazione VI. — M..... L..... di anni 12 da Roma.

Dal principio dell'estate ha dimorato a Fiumicino, dove verso la fine di luglio u. s. contrasse febbri di cui non si è più liberato; pare che gli accessi febbrili non s'inizino con brivido manifesto, e l'infermo non sa dare notizie esatte intorno al tipo di essi.

Il 7 settembre entra all'ospedale.

8 settembre: esame microscopico del sangue: semilune e forme rotonde del ciclo semilunare non molto abbondanti.

L'infermo non può esser sottoposto subito alle applicazioni radioterapiche sulla regione splenica. Intanto non gli si somministra chinina, sorvegliando accuratamente l'andamento della malattia.

10 settembre: un nuovo esame del sangue fa notare: semilune alquanto numerose, forme rotonde del ciclo semilunare; discreto numero di plasmodi anulari pigmentati, qualche globulo rosso ottonato con plasmodi anulari; leucociti contenenti pigmento.

Dall' 11 al 16 settembre l'infermo non ha che lievissime elevazioni termiche vespertine (37°.2, 37°.3) (tabella termografica VI).

16 settembre: esame del sangue negativo.

I limiti della milza sono (fig. 3):

Fig. 3 - Schema dell'aia di ottusità splenica. (M..... L..... Osservazione VI).

margine superiore:
sull'ascellare posteriore, VIII costola;
sull'ascellare media, VII spazio intercostale;
sull'ascellare anteriore, VII costola;
sull'emiclaveare, margine inferiore della VII costola;

margine anteriore: raggiunge quasi la linea parasternale prolungata e dista cm. 2 ½ dalla linea xifo-ombelicale;

margine inferiore: deborda dall'arcata costale di:
cm. 3 sull'ascellare posteriore prolungata;
cm. 5 ½ sull'ascellare media prolungata;
cm. 9 sull'ascellare anteriore prolungata;

oltrepassa di 1 cm. l'ombelicale trasversa sulla mammillare prolungata;

diametro della milza sull'ascellare media cm. 14.

L'infermo inizia le applicazioni radioterapiche nella regione splenica.

17 settembre: 2ª applicazione radioterapica.

Nel pomeriggio accesso febbrile. L'esame del sangue praticato alle ore 19 fa vedere: discreto numero di plasmodi anulari e discoidi pigmentati.

18 settembre: lo stato dell'infermo non permette di praticare l'applicazione di raggi X, che perciò viene sospesa. Si somministra gm. 1.50 di chinina. Alle ore 12 T. 40°.

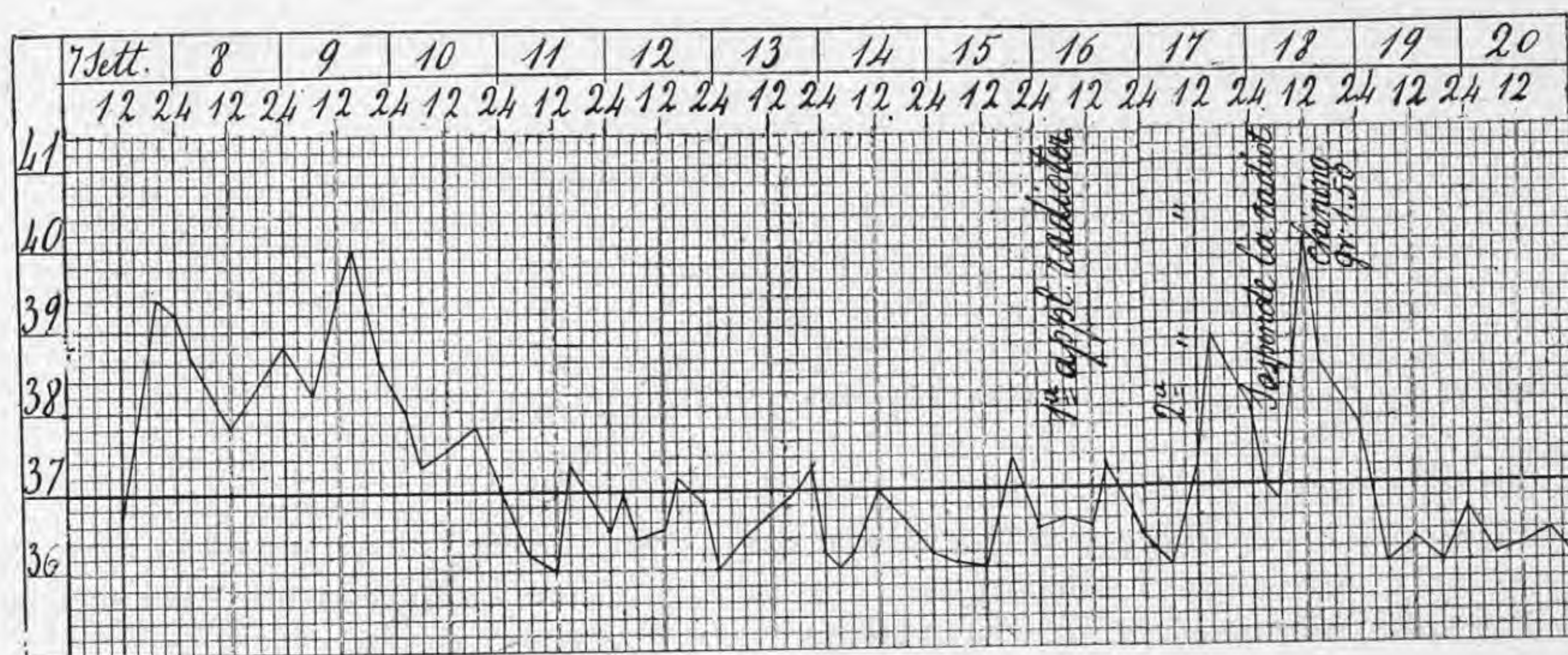



TABELLA VI (M..... L..... Osservazione VI).

19 settembre: chinino gm. 1.50: apiressia.

Nei giorni seguenti si continua a somministrare la chinina alla dose di gm. 1 *pro die*. La febbre non ritorna più; l'esame del sangue, praticato ripetute volte, risulta negativo.

25 settembre: l'infermo riprende le applicazioni radioterapiche e le prosegue ogni giorno.

27 settembre: il volume della milza, dopo che l'infermo ha praticato già 5 applicazioni radioterapiche, di cui 3 dopo l'ultimo accesso febbrile, è notevolmente diminuito, come diminuita ne è pure la consistenza.

30 settembre: si sospende la somministrazione della chinina; si continuano le applicazioni radioterapiche quotidiane.

7 ottobre: i limiti della milza sono:

margine superiore:
sull'ascellare posteriore, IX costola;
sull'ascellare media, VIII costola;
sull'ascellare anteriore, VIII costola;

margine anteriore: raggiunge l'emiclaveare prolungata e dista cm. 8 dalla linea xifo-ombelicale;

margine inferiore: deborda dall'arcata costale:
cm. 1 sull'ascellare media;
cm. 4 sull'ascellare anteriore;

diametro della milza sull'ascellare media cm. 8 ½.

L'infermo ha praticato complessivamente 14 applicazioni radioterapiche, di cui 12 dopo che furono scomparsi gli accessi febbrili.

OSSERVAZIONE VII. — Di C..... F..... di anni 51, contadina, da Ascoli Piceno. Da parecchi anni, a causa del lavoro in località palustri, è andata

soggetta a febbri malariche. Durante l'inverno del 1905 ebbe a lunghi intervalli degli attacchi febbrili e nel luglio u. s., lavorando a Fiumicino, fu ripresa da febbri di cui non sa precisare il tipo e che s'iniziavano con brivido e cadevano con sudore.

Tornata a casa sua, in montagna, è andata soggetta, pare, a due attacchi di perniciosa soporosa. Dopo d'allora e fino al suo ingresso all'ospedale ha avuto, ad intervalli e per periodi più o meno lunghi, degli accessi febbrili. Ha preso, senza però alcuna regolarità, della chinina per bocca ed anche per via ipodermica.

2 novembre: esame obbiettivo: colorito giallo-terreo; *erpes labialis*, cute arida e sollevabile in alte pliche; scarsissimo pannicolo adiposo, muscoli flaccidi e denutriti; stato cachettico accentuato.

Nulla a carico dell'apparecchio respiratorio.

Cuore: battito della punta nel V spazio intercostale 1 cm. in fuori della mammillare: *ictus* sollevante, alquanto diffuso. Non deborda a destra. Ascoltazione: 1° tono sulla punta seguito da un rumore aspro, udibile bene anche sul focolaio della polmonare, meno bene su quello dell'aorta.

Fegato: limite superiore normale.

Limite inferiore: deborda dall'arcata costale tre dita trasverse lungo la mammillare prolungata; lungo la linea xifo-ombelicale dista tre dita dall'ombelico. E' duro, a superficie liscia, margine smusso: è dolente alla palpazione.

FIG. 4 - Schema dell'aia di ottusità splenica. (Osservazione VII).

Milza (fig. 4):

margine superiore:
sull'ascellare posteriore, VIII spazio intercostale;
sull'ascellare media, VII spazio intercostale;
sull'ascellare anteriore, VII costola;
sull'emiclaveare, VII costola;

margine anteriore: decorre quasi rettilineo poco più in fuori della parasternale prolungata; esso dista cm. 6 dalla linea xifo-ombelicale;

margine inferiore: deborda dall'arcata costale di:
cm. 3 sull'ascellare posteriore prolungata;
cm. 7 sull'ascellare media prolungata;
cm. 9 ½ sull'ascellare anteriore prolungata;
cm. 11 ½ sull'emiclaveare prolungata.

La milza oltrepassa di 3 cm. l'ombelicale trasversa: il diametro di essa sull'ascellare media è di cm. 18.

Esame microscopico del sangue: discreto numero di plasmodi anulari pigmentati.

3 novembre: non si somministra chinina; alle ore 11 l'inferma inizia le applicazioni radioterapiche: alle ore 17 l'esame del sangue fa notare scarsissimi plasmodi anulari apigmentati. Apiressia.

4 novembre: *esame del sangue*: scarsissimi plasmodi anulari e discoidi pigmentati.

Nel preparato si vede una forma flagellata.

6 novembre: *esame del sangue*: negativo per i parassiti; grande quantità di pigmento libero.

8 novembre: notasi una diminuzione del volume della milza, i cui margini anteriore ed inferiore si trovano, rispetto all'area di ottusità, circa cm. 1 ½ più in dentro del loro limite primitivo.

10 novembre: febbre. *Esame del sangue:* scarsi plasmodî anulari apigmentati.

17 novembre: *esame del sangue:* qualche semiluna; scarsi plasmodî anulari apigmentati. Il tumore di milza è ingrandito; non raggiunge però i limiti segnati all'ingresso dell'inferma all'ospedale.

18 novembre: chinina gr. 1.50.

19 novembre: chinina gr. 1.50. Apiressia.

L'inferma ha proseguito le applicazioni radioterapiche anche durante il periodo di accessi febbrili che va dal 10 al 18 novembre (tabella termografica VII).

20 novembre: chinina gr. 1. Si somministra tale dose quotidianamente sino all'uscita dell'inferma dall'ospedale.

Le applicazioni radioterapiche, praticate ogni giorno, sono state 34, di cui 18 dopo l'ultimo accesso febbrile.

7 dicembre: l'inferma esce dall'ospedale. I limiti della milza sono:

margine superiore:

sull'ascellare posteriore, IX costola;

sull'ascellare media, VIII costola;

sull'ascellare anteriore, VII spazio intercostale;

sull'emiclaveare, arcata costale;

margine anteriore: dista cm. 11 ½ dalla linea xifo-ombelicale; con decorso quasi rettilineo, segue l'emiclaveare prolungata;

margine inferiore: sull'ascellare posteriore, arcata costale, da cui deborda per cm. 3 sull' ascellare anteriore e cm. 4 sull'emiclaveare.

Il margine inferiore della milza si trova, col suo punto più basso, a circa 1 cm. al disopra dell'ombelicale trasversa.

Diametro della milza sull'ascellare media, cm. 13.

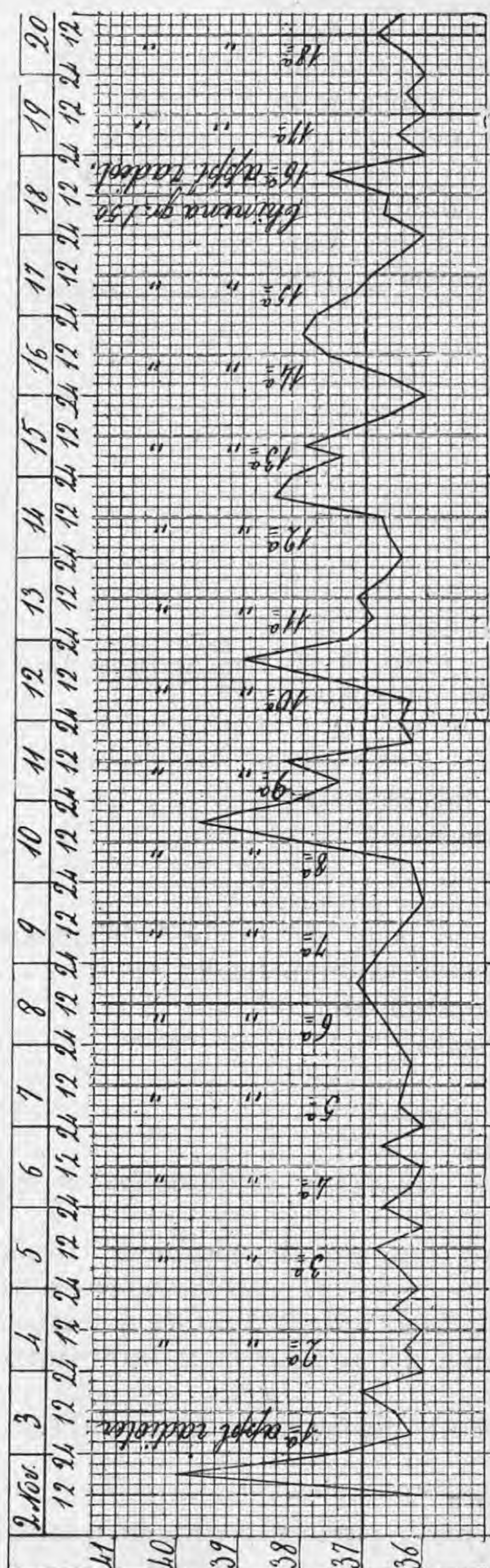



TABELLA VII. (Di C.... F.... Osservazione VII).

* * *

Mi limiterò a poche e brevi considerazioni per quanto riguarda le deduzioni che si possono trarre dai casi che formarono l'oggetto delle mie ricerche, poichè, a mio modo di vedere, sono già

per sè abbastanza chiare e dimostrative le storie cliniche messe in rapporto alle tabelle termografiche ed agli schemi dell'area di ottusità splenica.

Mi occuperò dapprima dell'azione dei raggi X sui parassiti della malaria, per trattare poi della loro azione sul tumore splenico.

Nei tre casi di *febbre quartana* le applicazioni dei raggi X sulla regione splenica praticate in numero di 10 (osserv. I), 10 (osservaz. II), 17 (osserv. III), non son valse a modificare in nulla l'andamento dell'infezione e non hanno esercitato influenza alcuna sulla principale e più imponente manifestazione clinica di essa, cioè l'accesso febbrile.

Parallelamente, l'esame del sangue, eseguito per parecchi giorni, sia a fresco, sia con preparati colorati, non ha rivelato modificazione alcuna tanto nel numero dei parassiti malarici, quanto nelle loro proprietà biologiche, poichè si è potuto sempre seguire lo svolgersi del loro ciclo di sviluppo che avveniva regolarmente, e, prendendo il sangue in momento opportuno, si è potuto sempre, con preparati colorati col metodo di Romanowsky, assistere all'ultima fase, la sporulazione, ed alla divisione della cromatina.

E' vero che in un caso (osserv. II) si nota che gli ultimi accessi febbrili sono più lievi per intensità e per durata di quelli precedenti, nel tempo stesso che l'esame del sangue rivelava un numero alquanto più scarso di parassiti; ma può questo fatto essere attribuito all'azione delle applicazioni radioterapiche, quando quest'azione non si è in maniera alcuna manifestata negli altri due casi? Son troppo noti, quantunque meno frequenti nell'infezione quartanaria, che nella terzana lieve, casi di tali modificazioni spontanee e anche di scomparsa della febbre, senza l'intervento di qualsiasi agente terapeutico, perchè si debba ricorrere all'ipotesi di una influenza dei raggi X sul parassita della quartana.

Comunque, nei tre casi gli accessi febbrili cessarono solo quando si somministrò agli infermi la chinina, e solo allora si vide la diminuzione di numero e quindi la scomparsa dei parassiti dal sangue circolante.

***

Nell'unico caso di *terzàna lieve* che fa parte delle mie osservazioni, si vede che l'infezione, da terzana doppia, qual'era, si trasforma subito in terzana semplice; poi, rapidamente, senza somministrazione di alcun farmaco, si estingue, dopo aver dato origine a pochi accessi febbrili. Un simile decorso si osserva frequentemente, specie negli ospedali dove « i malati, tolti ai lavori gravosi « della campagna, messi in letto e bene alimentati, hanno uno, due, tre at- « tacchi febbr.li, indi guariscono » (Marchiafava). Perciò non si ha un serio fondamento scientifico per poter mettere la guarigione in conto dell'azione dei raggi X, tanto più che tale azione non si esplica nell'infezione quartanaria,

n , come si vedrà in seguito, nelle febbri estivo-autunnali. Corrispondentemente all'andamento clinico, con l'esame microscopico del sangue si vide diminuire e quindi scomparire prima uno e poi l'altro gruppo parassitario.

***

Per lo studio del comportamento dell'*infezione estivo-autunnale* di fronte ai raggi X era mio intendimento seguire lo stesso metodo adoperato nelle infezioni quartanarie e terzanarie, cioè lasciare gl'infermi senza chinina per parecchi giorni, sottoponendoli solo alle applicazioni radioterapiche durante il periodo degli accessi febbrili. Ma lo studio così iniziato in parecchi casi non si potè proseguire, poichè l'incalzarsi di attacchi febbrili gravi e il rapido apparire di sintomi talvolta minacciosi, non permetteva di lasciare impunemente per un tempo più o meno lungo tali infermi senza la somministrazione della chinina, nè si poteva, per il loro stato, trasportarli al gabinetto in cui si praticavano le applicazioni dei raggi X. Perciò ho dovuto limitare le mie ricerche ai casi più lievi; tuttavia, in due casi in cui erano state fatte due o tre applicazioni radioterapiche, sospese poi per lo stato grave degli infermi, non si potè constatare modificazione alcuna nè nell'intensità e gravezza degli accessi febbrili, nè nel reperto microscopico del sangue. Nei tre casi da me studiati (osserv. V, VI, VII), le applicazioni radioterapiche furono iniziate quando, qualche giorno dopo l'ingresso degli infermi all'ospedale, le febbri erano cessate spontaneamente. In tutti e tre si ebbe, dopo un intervallo più o meno breve di apiressia, la ricaduta; perciò in uno dei casi (osserv. VI) per l'intensità degli accessi febbrili e per lo stato grave dell'infermo si dovè sospendere la radioterapia e ricorrere alla chinina; l'inferma dell'osservazione VII fu lasciata senza chinina per otto giorni, dal giorno in cui ritornarono le febbri, proseguendo tuttavia le applicazioni radioterapiche; ma, visto che gli accessi, quantunque tendessero a divenire meno intensi, non scomparivano, si somministrò anche a lei la chinina, dopo di che le febbri cessarono per non più ricomparire durante la degenza dell'inferma all'ospedale.

L'inferma dell'osservazione V, giovane, robusta, molto resistente e con attacchi febbrili miti, fu lasciata senza chinina durante tutto il periodo della ricaduta e si proseguirono le applicazioni radioterapiche; le febbri cessarono spontaneamente dopo 4 accessi e non più riapparvero.

In questi 3 casi non si riscontra alcun che di speciale che li distingua dal comune andamento dell'infezione malarica cronica, il cui carattere peculiare è costituito dal ripetersi degli accessi febbrili, cioè dalle ricadute e dalle recidive. Questo fatto vale ad allontanare il sospetto che la ricaduta nei 3 casi esposti fosse determinata dall'applicazione radioterapica sulla regione splenica, perchè, se così fosse, non si saprebbe spiegare come la stessa causa che avrebbe

determinato una prima volta la ricaduta non l'avrebbe determinata anche in seguito, quando o per l'uso della chinina (osservazioni VI e VII) o spontaneamente (osservazione V) si era ottenuta l'apiressia.

Che anzi, nei casi di febbre quartana (osservazioni I, II, III) e in quello di terzana lieve (osservazione IV), una ricaduta non si verificò affatto, pur continuando le applicazioni radioterapiche, dopo che le febbri erano cessate sia in seguito alla somministrazione della chinina, sia spontaneamente. Si noti che le febbri non tornarono nemmeno dopo la sospensione della chinina e gl'infermi furono tenuti in osservazione, dopo la sospensione del farmaco, per 12 giorni (osservazione I), 12 giorni (osservazione III), 11 giorni (osservazione VI) e dopo la guarigione spontanea per 25 giorni (osservazione IV) e 12 giorni (osservazione V).

Solo nell'infermo dell'osservazione II, e in quella dell'osservazione VII per lo stato di cachessia grave, fu continuata la somministrazione della chinina, associata a preparati arsenico-ferruginosi fino a quando uscirono dall'ospedale.

Non è lecito pensare che in tutti gl'infermi un'infezione malarica cronica datante da mesi ed in alcuni forse anche da anni, fosse spenta completamente dopo pochi giorni di cura con la chinina o anche spontaneamente dopo il loro ingresso all'ospedale.

Ora, se l'infezione non era del tutto esaurita e se l'applicazione dei raggi X sulla regione splenica fosse capace di provocare la comparsa di accessi febbrili, come può fare, ad esempio, una doccia fredda sull'ipocondrio sinistro o un bagno freddo, perchè non si è avuta la riaccensione della febbre nei nostri casi, quando questa era spontaneamente scomparsa, o anche quando era stato sospeso l'uso della chinina che poteva, per ipotesi, neutralizzare l'influenza dei raggi X sulla ricomparsa degli accessi febbrili? Quindi, per lo meno, bisogna venire alla conclusione che nei nostri casi le applicazioni radioterapiche non hanno affrettata o anticipata la comparsa delle ricadute.

Mettendo in raffronto la curva termica dell'osservazione V con l'inizio delle applicazioni radioterapiche, si vede che la febbre scompare dopo la prima applicazione, per riapparire, con accessi piuttosto miti, dopo la quarta e scomparire definitivamente dopo la nona, senza che all'inferma sia stata mai somministrata chinina. Di fronte a questo andamento potrebbe nascere il dubbio che i raggi X avessero esercitato un'azione benefica rispetto agli attacchi febbrili; ma occorre riflettere che un simile andamento è in certo qual modo frequente nella infezione cronica, in cui le recidive, di qualunque origine esse sieno, vanno facendosi sempre più leggere; cioè gli accessi sono più brevi, con temperatura poco elevata, con lievi sintomi (Marchiafava e Bignami, Ascoli).

Inoltre, anche il periodo febbrile che precedette l'applicazione dei raggi X si andava gradatamente e spontaneamente attenuando.

Quanto è detto sopra vale anche per chiarire l'andamento della curva termica dell'osservazione VII, in cui, essendo scomparsa la febbre il giorno precedente all'inizio delle applicazioni radioterapiche, si ebbe, dopo un'apiressia di 7 giorni, un nuovo periodo febbrile con accessi miti e progressivamente digradanti, ma che cedettero solo all'uso della chinina.

In tutti e tre i casi l'esame del sangue, praticato in varie ore ed in periodi diversi dell'accesso febbrile, non dimostrò alcun che di speciale e di diverso da quello che suole verificarsi in simili malati, e cioè si rilevò la presenza di forme del ciclo semilunare all'approssimarsi del periodo di apiressia e durante la stessa, e la comparsa, col riapparire delle febbri, di forme del ciclo febbrigeno, scarse nell'osservazione IV, scarsissime nell'osservazione V, abbondanti invece nell'osservazione VI.

***

Più sopra ho già fatto rilevare che in nessuno degli infermi da me studiati si verificò la ricaduta o la recidiva durante la loro degenza all'ospedale, dopo che le febbri erano scomparse o spontaneamente o per azione della chinina, e dopo che i pazienti avevano praticato un certo numero di applicazioni radioterapiche, e se il periodo più breve di osservazione dopo la caduta delle febbri fu di 11 giorni (osservazioni II e V), pur vi furono dei casi seguiti per 20 (osservazione III) e 25 giorni (osservazione IV) consecutivi di apiressia. E' vero che era somministrata la chinina, ma due soli infermi (osservazioni II e VII) la presero fino alla loro uscita dall'ospedale, mentre degli altri, alcuni (osservazioni IV e V) non presero mai chinina durante tutto il tempo in cui furono ricoverati, e gli altri tre ne sospesero l'uso 10 o 12 giorni prima di esser dimessi. Tutti continuarono le applicazioni quotidiane di raggi X. Argomentare da questi fatti che la radioterapia possa impedire o allontanare le recidive sia da sola, sia validamente coadiuvando gli altri agenti terapeutici usuali nella malaria, mi sembra prematuro e fors'anco audace. Certo, se io avessi potuto seguire per più lungo tempo i miei ammalati, e se avessi avuto a mia disposizione una casuistica più numerosa, avrei avuto un elemento di giudizio più sicuro e più solido. Perciò io mi limito solamente alla constatazione di un fatto, che può essere il punto di partenza di ricerche ulteriori, le quali potranno confermare o distruggere quello che per ora non può essere che un semplice sospetto.

E non si può *a priori* negare qualsiasi influenza ai raggi X nel prevenire le recidive solo perchè essi, in base alle mie ricerche, non hanno spiegata azione alcuna tanto sulle forme febbrigene che sulle forme del ciclo sessuale

dei parassiti della malaria, perchè noi in realtà non conosciamo l'intimo meccanismo col quale si producono le recidive, ed abbiano al riguardo solo delle ipotesi (Bignami, Grassi, Schaudinn).

***

Non mi è necessario intrattenermi molto sulla notevole riduzione del tumore di milza malarico in seguito all'applicazione dei raggi X sulla regione splenica. I dati che accompagnano a tal riguardo le storie cliniche che ho riferito e gli schemi dei limiti della milza in alcuni dei casi studiati, all'inizio e alla fine delle mie ricerche, mi dispensano dall'insistervi ulteriormente. Noterò solo che in tutti i casi la diminuzione del tumore splenico si è iniziata e resa manifesta solo dopo che erano cessati gli attacchi febbrili ed è continuata, progressiva, durante l'apiressia: in due casi, anzi (osserv. V e VII), la milza, il cui volume era diminuito dopo alcuni giorni di apiressia e di applicazioni di raggi X, tornò ad ingrandirsi progressivamente col riapparire delle febbri, nonostante che fossero proseguite le applicazioni radioterapiche.

In tutti i casi ho constatato un fatto già rilevato da alcuni osservatori (Bozzolo, Guerra) in milze leucemiche sottoposte al trattamento radioterapico, e cioè una diminuzione della consistenza dell' organo, che diveniva notevolmente più molle.

La diminuzione del volume della milza si è avuta a preferenza lungo un asse, che da dietro, in alto, ed in fuori si porti verso il davanti, in basso ed in dentro, come, del resto, è naturale, poichè la milza nei malarici s'ingrandisce appunto sviluppandosi nello stesso tempo in basso e verso destra, avanzando dall'ipocondrio sinistro verso l'ombelico (Baccelli).

Noterò ancora che dei varii casi, in alcuni il tumore di milza era di data relativamente recente, in altri datava da molto tempo, in qualcuno forse da anni, il che non ha impedito che si verificasse ugualmente in esso la riduzione di volume.

Contemporaneamente a queste mie ricerche, seguivo, per controllo, tutti gli altri malarici ricoverati nel padiglione, ed in cui la cura veniva fatta con la chinina sola, o associata ad altri rimedii; naturalmente, vi era la più grande varietà di tumori splenici, dagli antichi, anche di parecchi anni, ai molto recenti. Ebbene, se quelli poco o nulla, e questi solo lentamente ed in un certo grado si riducevano in seguito al cessar delle febbri per effetto del medicamento, in nessuno però si ebbe una riduzione così pronta, così marcata ed in quelle proporzioni come in coloro che praticavano le applicazioni radioterapiche.

A tal riguardo, mi sembra molto dimostrativa l'osservazione seguente:

Si tratta di due fratelli, F... Giuseppe di anni 7 ed F... Guglielmo di anni 9, i quali, non avendo mai sofferto febbri malariche pel passato, le con-

trassero quasi contemporaneamente nell'agosto u. s. alle Tre Fontane, presso Roma.

Ricoverati allora all'ospedale, ne uscirono guariti delle febbri; vi fecero ritorno verso il 20 settembre per una recidiva verificatasi in entrambi. L'esame del sangue faceva rilevare nei due infermi la presenza di parassiti estivo-autunnali. Curati con la chinina, le febbri cessarono dopo pochi giorni; frattanto si proseguì a somministrare la chinina ad entrambi alla dose di 1 gr. *pro die*.

Il 30 settembre, quando l'apiressia durava da 5 giorni nel F... Giuseppe e da 6 giorni nel F... Guglielmo, feci iniziare al primo le applicazioni radioterapiche sulla regione splenica sospendendo in pari tempo l'uso della chinina, mentre il secondo continuò a prendere il farmaco alla dose quotidiana di 1 gm.

La delimitazione della milza, praticata il 30 settembre nei due fratelli, dava i seguenti risultati:

I. F... Giuseppe (sottoposto alla radioterapia):
margine superiore:
sull'ascellare media, VII costola;
nell'ascellare anteriore, VII spazio intercostale;
margine anteriore: raggiunge l'emiclaveare prolungata e dista cm. 5 dalla linea xifo-ombelicale;
margine inferiore: deborda dall'arcata costale:
cm. 1 ½ sull'ascellare media;
cm. 3 sull'ascellare anteriore;
diametro della milza sull'ascellare media cm. 8.

II. F... Guglielmo (curato con la chinina):
margine superiore:
sull'ascellare media, VIII costola;
sull'ascellare anteriore, VII spazio intercostale;
sull'emiclaveare, VII costola;
margine anteriore: raggiunge la parasternale sinistra prolungata, e dista cm. 3 ½ dalla linea xifo-ombelicale;
margine inferiore: rasenta l'arco costale sull'ascellare media, deborda di cm. 2 sull'ascellare anteriore; e di cm. 4 sull'emiclaveare;
diametro della milza sull'ascellare anteriore cm. 7 ½.

8 ottobre: esame della milza:

I. F... Giuseppe (dopo 8 applicazioni radioterapiche):
margine superiore:
sull'ascellare media, VIII costola;
sull'ascellare anteriore, VIII costola;
margine anteriore: raggiunge l'ascellare anteriore e dista cm. 7 ½ dalla linea xifo-ombelicale;
margine inferiore: si palpa nell'inspirazione lungo l'arcata costale;
diametro della milza sull'ascellare media, cm. 6.

II. F... Guglielmo:
margine superiore:
sull'ascellare media, VIII spazio intercostale;
sull'ascellare anteriore, VIII costola;

margine anteriore: si trova poco più in fuori (1 cm. circa) dell'emiclaveare prolungata, e dista cm. 5 dalla linea xifo-ombelicale;

margine inferiore: rasenta l'arcata costale sull'ascellare media; deborda di cm. 1 ½ ungo l'ascellare anteriore prolungata;

diametro della milza sull'ascellare anteriore, cm. 5 ½.

Stabilendo ora un confronto tra la riduzione del tumore di milza ottenutasi nell'infermo trattato con le applicazioni di raggi X e quella ottenuta nell'infermo trattato con la chinina, si rileva che la prima è notevolmente più spiccata dell'altra, poichè mentre nel F... Giuseppe la milza dopo 8 applicazioni radioterapiche diminuì di cm. 2 ½ nel suo diametro antero-posteriore e di cm. 2 in quello verticale, nel F... Guglielmo diminuì, nello stesso periodo di tempo, di cm. 1 ½ nel diametro antero-posteriore e di cm. 1 in quello verticale.

Sarebbe stato oltremodo interessante osservare fino a che punto si poteva ottenere la riduzione del tumore splenico mediante le applicazioni radioterapiche proseguite per un tempo ancora più lungo di quanto non si sia stato praticato nei miei infermi; ma, cessate le febbri e migliorato assai lo stato generale, non riusciva possibile trattenerli ancora a lungo nell'ospedale.

* * *

Io non entrerò qui nella disamina minuta e nella discussione del meccanismo d'azione col quale i raggi Röntgen applicati sulla regione splenica influenzano il tumore di milza cronico da malaria. Ricorderò solo che, secondo gli studi di Bignami, uno dei fattori precipui, tra gli altri, dell'ingrossamento della milza nella malaria cronica è la iperplasia dei follicoli malpighiani, i quali divengono 3 o 4 volte più grandi del normale e danno luogo alla formazione di cordoni di tessuto linfoide neoformato. Ora, dalle ricerche fatte da Heinecke sugli animali, risulta che i raggi Röntgen non solo determinano un'alterazione nei follicoli, oltre che dell'intestino e del timo, anche della milza, ma che una tale azione è elettiva per questi tessuti, in quanto che si esplica su di essi assai più rapidamente che non su i tessuti cutanei.

* * *

Per quanto riguarda la tecnica da me adoperata nelle applicazioni radioterapiche, mi attengo, nel riportarla, alle indicazioni fornite recentemente dal Colombo.

Io ho esposto i miei soggetti a dei raggi di penetrazione n. 6 Benoist, diretti normalmente alla superficie cutanea della zona corrispondente al tu-

more splenico; la quantità di raggi assorbita in ogni seduta era uguale a 2 unità H.

Le applicazioni erano fatte in tutti gl'infermi quotidianamente, e vennero praticate sia poco prima dell'accesso febbrile, sia dopo, sia — quando si potè — all'inizio dell'accesso.

In nessuno ebbi a lamentare inconvenienti di sorta, sia generali che locali, tranne nell'infermo dell'osservazione III, in cui si ebbe un lieve eritema in corrispondenza della regione irradiata.

Per l'esame dei preparati di sangue colorati mi son servito del metodo Romanowsky-Ziemann e del metodo Romanowsky modificato dal Giemsa. Ho praticato esclusivamente l'esame del sangue circolante.

* * *

Dopo quanto ho esposto, stimo utile riassumere i risultati delle mie ricerche nelle seguenti conclusioni:

1° L'applicazione di raggi Röntgen sulla regione splenica, secondo la tecnica riportata, non influenza nè modifica in nulla il decorso dell' infezione malarica in atto.

2° Tali applicazioni non esercitano azione alcuna sul numero, sulla vitalità e sul normale ciclo di sviluppo dei parassiti della malaria, a qualunque specie essi appartengano.

3° Non sono capaci di provocare o di affrettare la comparsa di ricadute o di recidive.

4° I raggi Röntgen hanno un'azione manifesta sulla riduzione del tumore di milza cronico; tale azione però non si esplica se non quando sono cessati gli attacchi febbrili sia spontaneamente, sia per effetto di medicamenti.

5° E' possibile che essi esercitino un'azione favorevole nel prevenire le recidive dell'infezione.

Roma, aprile 1906.

BIBLIOGRAFIA.

Marchiafava E. e Bignami A. *L'infezione malarica.* Milano, Vallardi, 1902.

Ascoli V. *La Clinica della malaria.* Trattato di Pat. e Ter. medica di Cantani e Maragliano. Vol. I, p. II. Milano, Vallardi.

Ascoli V. *Successioni morbose della malaria.* « Policlinico », vol. XI, M., 1904.

Celli A. *La malaria secondo le nuove ricerche.* Roma, Società editrice « Dante Alighieri », 1900.

Celli A. Manuale dell'Ufficiale sanitario. Roma, Soc. ed. « Dante Alighieri », 1903.

BIGNAMI A. *Studi sull'anatomia patologica della infezione malarica cronica.* Boll. della R. Acc. med. di Roma, anno XIX, 1893.

LAVÉRAN. Traité du paludisme. Paris, Masson, 1898.

HEINECKE. *Sull'azione dei Raggi Röntgen sugli organi interni.* Münch. med. Woch., n. 18, 1904.

GUILLOZ e SPILLMANN. *Azione dei Raggi X in un caso di leucemia splenica.* Bulletin Médical, 18 giugno 1904, e Journal de Physiothérapie, 19 luglio 1904.

GUERRA. *La cura dei Raggi Röntgen nella leucemia.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 7 agosto 1904.

HERMAN GRAD. *Nuovo caso di leucemia curato coi Raggi X.* American electr. ther. Assoc., 1904.

FRIED. *Altri due casi di leucemia curati con i Raggi X.* Münch. mediz. Wochen. n. 40, 1904.

AUBERTIN e BEAUJARD. *Modificazioni immediate del sangue leucemico sotto l'influenza dei Raggi X.* C. R. de la Société de Biologie, n. 21, 1904.

HERMAN GRAD. *Altro caso di leucemia curato coi Raggi X.* American electr. ther. Assoc., novembre 1904.

VARANINI. *I Raggi X in un caso di morbo di Banti.* Rendiconto dell'Associazione medica di Parma, 1905.

BOZZOLO. *Sull'azione che i Raggi X dispiegano nella recidiva della leucemia e del morbo di Banti.* Comunicazione fatta nella seduta del 27 gennaio 1905 alla regia Acc. di medicina di Torino.

GAY. *Progressi radiologici.* Rivista internazionale di Terapia fisica, n. 8, 1905.

DE LA CAMP. *Relazione critica sulle ultime esperienze di cura della leucemia e pseudoleucemia coi raggi Röntgen.* Die Therapie der Gegenwart, marzo 1905.

SCHLEIP e HILDERBRANDT. *Contributo alla cura della leucemia con i Raggi X.* Münch. med. Wochen., n. 9, 1905.

GRAWITZ. *I Raggi X nella leucemia.* Berlin. klin. Wochen., n. 49, 1905.

SMITH. *Trattamento della leucemia.* Società radiologica americana, settembre 1905.

COLOMBO. *Pour la dosimétrie des Rayons de Röntgen.* Archives Générales Françaises de Thérapeutique Physique, mars 1906.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA

Il nucleo-istone e la nucleo-istonuria nella leucemia

per il dott. LICCI POLIDORO, assistente.

« Il nucleo-istone, per quanto io ho potuto rilevare nella letteratura, non era stato ancora trovato come elemento integrante dell'urina; al contrario, in un solo caso di leucemia Kolisch e Burian riuscirono a dimostrare nell'urina il prodotto della scissione, l'istone. »

Con queste parole Jolles comincia un suo lavoro sulla prova del nucleo-istone, che egli ha riscontrato nell'urina di un pseudo-leucemico. Poco dopo la comparsa di queste ricerche, io ebbi occasione di osservare nella nostra Clinica medica un caso grave di leucemia, di cui esporrò ora la storia clinica, e potei riscontrare nelle urine dell'infermo una sostanza che mi parve identica a quella riscontrata dallo Jolles e che per ciò feci oggetto delle presenti indagini.

STORIA CLINICA.

Z.... L...., lustrascarpe, celibe, 55 anni.

Anamnesi famigliare pura.

Anamnesi remota. — Soffrì di rachitismo nell'infanzia, da cui rimase deformato (genu valgum). Ebbe febbri malariche, a 18 anni, che durarono 6 mesi e non ricomparvero mai più. Ebbe ulceri multiple, probabilmente non sifilitiche, a 40 anni; a 50 ebbe, pare, una pleurite. Alcoolista emerito (vini e liquori); forte masticatore di tabacco.

Anamnesi prossima. — La malattia attuale esordì gradatamente con spossatezza, edemi agli arti inferiori, tensione e dolorabilità delle pareti addominali, disappetenza, dimagramento, dispnea, ecc.

Fece in questo tempo una cura intensa antisifilitica di mercurio e ioduro, di cui si giovò moltissimo; ma poi riparò nel nostro ospedale per il forte tumore addominale che si era accentuato (2 gennaio 1903).

Esame dell'infermo. — Aspetto generale molto deperito, costituzione debole, tracce di rachitismo pregresso; sistema muscolare poco sviluppato; pannicolo adiposo scarso; colorito della cute molto pallido.

Apparato respiratorio. — Si hanno rantoli a piccole e medie bolle sparsi su

tutto l'ambito respiratorio; tosse scarsa, espettorato purulento emorragico con numerosi cocchi ordinari, ma assolutamente privo di bacilli della tubercolosi.

Apparato circolatorio. — Nulla di anormale (vedi appresso: esame del sangue).

Apparato digerente. — Abolizione dello spazio di Traube: niente altro di anormale.

Addome. — Teso, con qualche vena sottocutanea molto sviluppata; ottusità nel quadrante superiore di sinistra e in buona parte di quello di destra.
Il margine inferiore del fegato non si palpa, malgrado il forte aumento di volume dell'organo, che arriva quasi fino all'ombellico, ove si confonde coll'ottusità della milza. Questa si palpa, è indurita, globosa, il suo margine infero interno presenta un'incisura in corrispondenza d'una linea circolare che passa per l'unione del terzo medio col terzo inferiore della linea xifo ombellicale.

Sistema linfatico. — Molto pronunciate le ghiandole inguinali specie a sinistra, dove alcune raggiungono il volume di uova di piccione. Sono di media consistenza, non dolorose alla pressione.
Edemi agli arti inferiori e allo scroto.

Cura arsenicale (soluz. Fowler). — Esce leggermente migliorato nelle condizioni generali, ma il tumore non è per nulla ridotto di volume (10 giugno 1903).

Diagnosi: Leucemia spleno-midollare.

RICERCHE SPECIALI ESEGUITE DURANTE LA SUA DEGENZA IN CLINICA.

Esame del sangue.

	4 gennaio	12 febbraio	4 maggio	12 giugno
Globuli rossi	3,600,000	3,700,000	3,100,000	2,500,000
id. bianchi	340,000	320,000	153,000	230,000
Emometro di Fleischl	—	—	—	2.5 %
Caratteri dei globuli rossi	parecchi nucleati	parecchi nucleati	parecchi nucleati	parecchi nucleati

L'esame dei globuli bianchi dimostrò la presenza di numerosi linfociti mononucleati, leucociti polinucleati grandi e piccoli, cellule eosinofile grandi e scarse, mielociti grandi e cellule granulose.

Esame dell'urina. — Quantità media da 1400 a 1800 cmc., reaz. acida, sedimento laterizio, densità media 1014.
Nucleo-albumina $1/2$ $^{0}/_{00}$, presenza di creatinina, abbondante acido urico, diazoreazione negativa, null'altro di anormale.
Sedimento: cristalli di acido urico; nessun elemento patologico.

***

Nel praticare l'esame dell'urina di quest'infermo ebbi a notare che, previa aggiunta di poche gocce di una soluzione acetica, si aveva un intorbidamento dapprima e poi un precipitato fioccoso, che, dopo 12 ore circa, si depositava al fondo. Pensai che quel precipitato fosse dovuto alla presenza di un nucleo-proteide, di cui volli subito determinare le varie reazioni e classificarlo.
Anzitutto mi era necessario procurarmene una certa quantità, cosa che io

feci adottando il sistema consigliato dallo Jolles: la quantità dell'urina emessa nella giornata veniva per un quarto d'ora circa lasciata a bagno-maria; si filtrava e nel filtrato si aggiungeva a gocce una soluzione acetica al 3 %, agitando di poi con palline di vetro per far formare e depositare più rapidamente il precipitato. Questo veniva raccolto su d'un filtro e, messo in un Erlenmeyer, ridisciolto con una soluzione di $Na\,CO_3$; si filtrava nuovamente per allontanare i detriti del filtro e poi si precipitava nuovamente colla soluzione acetica. E così ripetutamente per 4 o 5 volte di seguito, per cercare di ottenere il corpo in esame quanto più puro fosse possibile, ed ogni volta, per far più presto ed impedire che la sostanza si alterasse, veniva favorita la precipitazione e raccolto il precipitato con una centrifuga idraulica, rapidissima. Veniva poi lavato con acqua acidulata, con acqua distillata, con alcool e finalmente con etere.

Di questa sostanza, della quale ottenni con questo metodo una certa quantità e abbastanza pura, dirò brevemente i caratteri fisici e le reazioni chimiche.

Caratteri fisici. — È una sostanza che precipita a fiocchi, lentamente, di colorito bianco sporco, di reazione acida.

Caratteri chimici. — Le principali reazioni che io eseguii, furono le seguenti:

1° fatta bollire in soluzione neutra o leggermente alcalina, coagula, formando un coagulo biancastro, spesso e resistente, che si scioglie in acidi minerali.

2° si scioglie in soluzione di $Na\,CO_3$, da cui si riprecipita con acido acetico diluito (3 %);

3° precipita, da una soluzione alcalina che lo contenga, cogli acidi minerali forti, in un eccesso dei quali poi si ridiscioglie;

4° insolubile in alcool metilico, etere, cloroformio;

5° solubile in eccesso di HCl, $H\,NO_3$, ac. acetico glaciale, soda caustica, in soluzione di cloruro di sodio e in ammoniaca;

6° non è precipitata dal solfato di magnesio in sostanza, usato in eccesso;

7° facendola digerire per qualche ora con soluzione cloridrica (1 %) e poi filtrando, si ottiene, aggiungendo NH_3, un forte intorbidamento, il quale, dopo agitato, si deposita al fondo in forma di un precipitato fioccoso. Questa reazione è caratteristica per l'istone, ossia la parte basica del nucleo-istone (Jolles);

8° dà una leggera reazione del biurete, dando un colorito violetto pallido;

9° dà una spiccata reazione del fosforo col reattivo molibdico (Il nucleo-istone contiene, secondo Lilienfeld, gm. 3.025 di fosforo per cento; secondo Jolles, che lo ha dosato riducendolo a pirofosfato di magnesia, ne contiene gm. 3.145 %).

Volli inoltre vedere se il medesimo corpo che io ricercavo e dimostravo nelle urine fosse anche liberamente circolante nel torrente sanguigno. Ma se era relativamente facile dimostrare la presenza di questo nucleo-proteide nell'urina ed eventualmente dosarlo — dosandone il contenuto fosforico nel suo coefficiente nucleinico — non era ugualmente facile isolarlo dal sangue. Coll'aggiunta di acido acetico più o meno diluito, infatti, precipitano dal sangue, oltre il nucleo-proteide presente nel caso nostro, anche le altre nucleine e le globuline di cui esso è riccamente provvisto. Bisognava perciò allontanare prima queste sostanze e poi nel liquido rimasto ricercare il nucleo-proteide disciolto. A ciò mi servì bene il solfato di

magnesio in sostanza, il quale, mentre precipita le globuline, non precipita invece il nucleo-proteide in esame. Il mio procedimento perciò fu il seguente. Estratto da una vena del gomito del mio malato, per mezzo di un ago-cannula direttamente infisso, 100 cmc. di sangue e immediatamente centrifugato, ottengo una certa quantità di siero giallo-citrino limpidissimo, che saturo con cristalli di solfato di magnesio in un bicchiere a calice, agitando di tanto in tanto. Trascorse da 12-16 ore circa, filtro e, nel filtrato, privo di globuline, aggiungo qualche goccia d'acido acetico diluito nella solita proporzione. Ma un denso precipitato biancastro cristallino mi fa accorto che la presenza del solfato di magnesio nel liquido ha, in contatto coll'acido acetico aggiunto, dato luogo ad un precipitato cristallino di acetato di magnesio. Penso allora di ricorrere ad un ultimo espediente: allontanare cioè il solfato di magnesio colla dialisi.

Versato perciò il liquido in esame in un budello fatto ad ansa, ermeticamente chiuso e sospeso in un bicchiere in cui circola continuamente una corrente d'acqua, lascio dializzare fin tanto che nel liquido, saggiato di tanto in tanto, non sia completamente scomparsa ogni minima traccia del sale di magnesio. E quando ciò si è raggiunto, allora qualche goccia di soluzione d'acido acetico, aggiunta nel liquido, dà l'intorbidamento caratteristico del nucleo-proteide ricercato. Volli però essere ben certo che quest'ultimo precipitato fosse davvero dovuto al nucleo-proteide e non ad altre sostanze. Ed allora eseguii due esperimenti di controllo che confermarono il mio asserto e distrussero i miei dubbî.

Il primo consistette nel ripetere l'esperimento col sangue estratto ad un individuo normale; sangue che venne trattato nello stesso modo del primo e in cui, dopo di aver dializzato, non si ottenne l'intorbidamento coll'acido acetico diluito.

Per il secondo dovetti prepararmi del nucleo-proteide in una certa quantità e per questo mi servii del siero di bove, che ne contiene in maggior copia.

Lo estrassi col metodo indicato dal Wooldridge per i nucleo-proteidi in genere, apportando la modificazione fatta da Lilienfeld per il nucleo-istone. L'organo, liberato dal grasso che lo circonda, viene triturato finemente ed estratto per 24 ore con acqua distillata. [Il nucleo-proteide passa nel liquido forse con l'aiuto dei sali dell'organo (Bottazzi)]. Quindi si filtra, prima attraverso un filtro di tela e poi attraverso un filtro di carta, si centrifuga rapidamente, e poi si decanta e si aggiungono poche gocce di una soluzione al 3 °/₀ di acido acetico, la quale precipita il nucleo-istone contenuto in soluzione. Per renderlo più puro si ridiscioglie in soluzione di carbonato di soda e si riprecipita colla soluzione acetica: dopo averlo così per parecchie volte ridisciolto e riprecipitato, si lava con acqua acidulata, con acqua semplice, alcool ed etere.

Ottenuto il nucleo-proteide puro, ne aggiunsi in una certa quantità al siero ottenuto dal sangue di individuo normale, e ripetei le stesse operazioni analitiche già descritte. Nel liquido dializzato aggiunsi le solite poche gocce di soluzione acetica e l'intorbidamento si manifestò subito ed abbastanza intenso, in relazione colla quantità di nucleo-proteide primitivamente aggiunto.

Il primo esperimento riuscito negativo e quest'ultimo con risultato positivo mi potevano, credo, autorizzare a pensare che nel sangue del mio infermo esi-

stesse libero e circolante un nucleo-proteide simile, se non identico, a quello riscontrato nelle urine. Avrei voluto analizzare più minutamente questo contenuto nel sangue ed eventualmente farne dei dosaggi quantitativi, ma la piccolissima quantità che di esso vi si trovava e le condizioni dell' infermo, che non mi permettevano di salassarlo copiosamente, mi fecero desistere, a malincuore, da queste ulteriori ricerche.

***

Dimostrata la presenza di questa sostanza proteica nel sangue e nelle urine di quest' infermo, si presentarono, uno dopo l' altro, due quesiti non troppo facili ad essere dilucidati.

Mi domandai per primo: questo corpo, che io fin ora ho chiamato nucleo-proteide, è davvero un nucleo-proteide nel senso vero della parola, o un nucleo-istone, differenziato, secondo le ultime ricerche, dagli altri corpi nucleinici?

E secondariamente: a qualunque classe di sostanze nucleo-proteiche esso appartenga, donde esso deriva, quale è la fonte precipua che lo produce e lo versa in circolo?

Per la prima domanda credo che le varie reazioni chimiche piu indietro enumerate possano, in modo non dubbio, garantire che il corpo in esame era un nucleo-proteide. Così la precipitazione colla soluzione acetica e relativo ridiscioglimento con soluzione di $NaCO_3$, la coagulazione a lento calore (65°.C.), la precipitazione con acidi minerali che in eccesso lo ridisciolgono, il suo contenuto in fosforo, ecc.

Se poi questo nucleo-proteide sia un *isto-fibrinogene* (Wooldridge), un *cito-fibrinogone* (Wright), una *citoglobina* o *preglobina* (Schmidt), una *citoglobulina* (Halliburton), una *nucleo-albumina* (Hekelharing) io davvero non posso dirlo, poichè i caratteri di queste diverse sostanze sono, se non identici, certo talmente simili che le più minute e pazienti ricerche odierne non possono ancora differenziarle.

Siamo però già a buon punto, dopo i bellissimi lavori di Bang, Malengrau, Huiskamp, Carbone, Zanfrognini, Herlitzka e della Borrino. Gli sforzi di questi autori furono specialmente rivolti alla differenziazione dei nucleo-proteidi dal *nucleo-istone*, descritto per la prima volta da Lilienfeld col nome di leuco-nucleina. Io non ho potuto, per ragioni speciali di opportunità, eseguire tutte le ricerche che questi Autori designano, per scindere ed isolare una dall' altra queste due sostanze. Però, per qualche prova analitica e per qualche ragione deduttiva, credo che la sostanza che si trovava nel sangue e nelle urine del mio infermo fosse per l'appunto il nucleo-istone.

Anzitutto, esso presentava la reazione che Jolles chiama *caratteristica* per l'istone: digestione in HCl e formazione di un precipitato fioccoso coll'aggiunta di NH^3. Di questa prova si serve anche Herlitzka per assicurarsi se davvero le sostanze precipitate col $CaCl_2$ (vedi metodo in loc. cit.) sieno nucleo-istoni od altri nucleo-proteidi. Con questa reazione anche Malengrau che ha ricercato col metodo della precipitazione frazionata col solfato d'ammonio le nucleo albumine nel timo, ha potuto separare da queste gl'istoni.

Herlitzka e Borrino hanno trovato che i nucleo-proteidi di fegato lasciati in contatto coll' emoglobina, la distruggono rapidamente, anche quando questa sia in tale abbondanza da dare una larga stria di assorbimento. « Invece l' emoglobina, lasciata a contatto del nucleo istone, anche per un tempo lunghissimo non subisce nessuna modificazione e le strie si mantengono inalterate ».

Ora, nel mio ammalato ho più volte esaminato il siero di sangue, che non ha dato mai prova di emolisi, nè, allo spettroscopio, mi fu dato mai scorgere alcuna apprezzabile modificazione nelle strie d' assorbimento dell' emoglobina. Solo il nucleo-istone pare che non alteri la sostanza colorante del sangue, mentre certi nucleo proteidi la distruggono rapidamente. Se la sostanza da me rintracciata, che si trovava nel sangue e quindi in continuo, diretto contatto coi corpuscoli rossi e quindi coll' emoglobina, non fosse stata nucleo-istone, noi non avremmo potuto constatare quel reperto spettroscopico.

In quanto al secondo quesito, l' origine cioè di questo corpo nella corrente sanguigna, la risoluzione di esso è forse ancora lontana: sono ancora però interessanti le ultime ricerche di Lilienfeld, di Fano, di A. Schimidt, di Carbone e Zanfrognini. Già Lilienfeld aveva chiamato il nucleo-istone col nome di leuconucleina, perchè aveva potuto dimostrare che esso proviene dai corpuscoli bianchi del sangue e propriamente dai nuclei di detti corpuscoli. Esso è dunque un componente normale, in proporzioni minime, del sangue circolante; si comprende, quindi, come, nel nostro caso, esso fosse in maggiore quantità epperò più facilmente dimostrabile e più facilmente filtrabile attraverso ai reni, data la maggiore attività, sia nella formazione, sia nella distruzione che avveniva nei leucociti e che è caratteristica di quegli stati morbosi (leucemia e pseudoleucemia). Carbone e Zanfrognini hanno dimostrato che il nucleo-istone proviene dalla distruzione dei leucociti e che a sua volta li distrugge.

Ora poi, ricerche ancora più delicate hanno dimostrato che il nucleo-istone è composto di una sostanza acida e fosforata, la leuconucleina, ed una basica detta istone o citoglobulina da Schmidt. La prima avrebbe proprietà coagulanti, la seconda anticoagulanti; la prima deriverebbe, secondo Schmidt, dal disfacimento dei leucociti, la seconda dagli elementi vitali dei tessuti coi quali il sangue è in continuo scambio. Infatti, egli dice, il sangue estratto dall' organismo dopo poco coagula, perchè viene a mancare in esso l' istone che è dato dallo scambio vitale coi tessuti, mentre si forma la leuconucleina coagulante dal disfacimento rapido dei corpuscoli bianchi.

Perchè poi, normalmente, nel sangue prevalga sempre l' azione anticoagulante degli istoni su quella coagulante della leuconucleina, è questione ancora da definire.

Recentemente, invece, i dottori Levi e Foà di Torino hanno dimostrato che l' istone non avrebbe alcuna azione anticoagulante, essendo esso un prodotto artificiale, che si produce solo in vita quando si trattano i nucleo-proteidi coll'acido cloridrico, e che la fluidità del sangue è data dal lento, progressivo formarsi nell' organismo di una sostanza anticoagulante, la quale si produce per il passaggio del sangue nei visceri addominali, e probabilmente, per azione del fegato,

come hanno dimostrato anche Mac William, Mackie e Murray. Carbone e Zanfrognini, per contro, hanno ultimamente dimostrato, con 25 esperimenti, che non è possibile ottenere dalle circolazioni artificiali nel fegato di estratti di leucociti, come voleva Delezenne, un prodotto dotato di spiccata attività anticoagulante.

LETTERATURA CITATA.

1. Jolles. *Die Nucleonistonurie.* Zeitscr. f. klin. Med., Bd. XXXIV.
2. Kolisch e Burian, citato in Jolles, l. c.
3. Bottazzi. *Chimica fisiologica.* Vol. I, parte I.
4. Lilienfeld, citato in Bottazzi, l. c.
5. Wooldridge, cit. in Carbone e Zanfrognini, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 18, 1894.
6. Wright, citato in Bottazzi, l. c.
7. A. Schmidt, id. id.
8. Halliburton, id. id.
9. Pekelharing. *Untersuchungen über das Fibrinferment,* 1892.
10. I. Bang. *Studien ü. Histon.* Zeitschr. f. phys. Chem., XXVII, S. 463, 1898.
11. Malengrau. *Deux nucleo-albumines et deux histones dans le tymus — La cellule,* XVII, 1900.
12. Herlitzka e Borrino. *Ricerche sull'azione biochimica di qualche nucleo-istone e nucleo-proteide.* Arch. ital. de Biologie. Tome XXXIX, fasc. I.
13. Fano, cit. da Luciani. *Fisiologia dell'uomo,* vol. I.
14. Huiskamp. *Ueber die Eiweisskörper der Thymusdrüse.* Zeitschr. f. phys. Chem. S. 145, 1901.
15. Carbone e Zanfrognini. *Azione dei costituenti chimici dei linfatici sul sangue e sull'organismo.* Memorie dell'Acc. delle Sc. med. di Modena, vol. IV, 1902.
16. Levi e Foà. *L'azione dei nucleo-proteidi e dei loro prodotti di scissione sulla coagulazione del sangue.* Lo Sperimentale, gen., feb. 1905.
17. Mac William, Mackie, Murray. Journal of Physiol., XXX, pag. 381.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XIII. Roma, luglio 1906 Vol. XIII-M. (fasc. 7).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. ETTORE MARCHIAFAVA

Contributo allo studio istopatologico delle appendiciti

per il dott. ALESSIO NAZARI, aiuto.

Le mie ricerche si riferiscono a 38 casi di appendicite che devo alla gentilezza dei colleghi chirurgi degli ospedali di Roma. Purtroppo mi mancano indicazioni cliniche precise intorno ai singoli casi; tuttavia mi risulta che nella massima parte di essi l'operazione fu eseguita a caldo. I pezzi anatomici mi pervennero tutti fissati in alcool. Se dal punto di vista della tecnica tale metodo di fissazione non è certamente il più opportuno, tuttavia, essendo lo stesso per tutti i casi, ne viene che i risultati siano comparabili.

La tecnica usata nelle mie ricerche microscopiche fu la seguente: sezioni complete a varia altezza delle singole appendici furono incluse in paraffina, sezionate al microtomo e colorate coll'ematossilina od emallume ed eosina e coi colori di anilina (bleu di metilene, vesuvina). Ho anche eseguito l'esame batterioscopico delle sezioni usando le colorazioni Löffler e di Gram.

Dei 38 casi da me studiati, in due casi si trattava di appendicite tifosa, in un altro caso di tubercolosi dell'appendice e negli altri 35 casi di appendiciti nel senso ristretto della parola.

Di queste 35 appendiciti 15 erano della forma che gli autori chiamano semplice; in 12 vi erano fatti suppurativi e in 8 si trattava di forme croniche e di esiti di appendiciti.

Nella maggior parte delle forme *semplici* l'epitelio di rivestimento fu trovato quasi sempre intatto e così le glandole tubulari della mucosa, le quali non presentavano generalmente altre alterazioni all'infuori di defor-

mazioni di vario grado dovute all'aumento di volume dei follicoli linfatici. Soltanto in due casi trovai lievi alterazioni catarrali della mucosa. Il connettivo proprio della mucosa e la muscolare della mucosa non presentavano che una infiltrazione linfocitaria di vario grado, generalmente però poco accentuata, e una modica infiltrazione parvicellulare. In tutti i casi invece furono costantemente riscontrate lesioni dei follicoli linfatici, lesioni che costituiscono il fatto più saliente di questo gruppo di appendiciti e giustificano pienamente la denominazione di *angina appendicolare*.

Esse consistevano essenzialmente in una ipertrofia più o meno considerevole dei follicoli linfatici con una evidente iperplasia dei loro elementi linfocitari, parecchi dei quali erano in cariocinesi, e in una infiltrazione linfocitaria più o meno considerevole dei tessuti circostanti, irraggiantesi dai follicoli stessi. Secondo il grado minore o maggiore di ipertrofia, i follicoli linfatici ora apparivano soltanto aumentati di volume e arrotondati, ora formavano per la fusione delle loro parti periferiche uno strato quasi continuo nel quale erano ancora più o meno distintamente riconoscibili i singoli follicoli.

Spesso l'infiltrazione linfocitaria si propagava alla sottomucosa accanto alla costante infiltrazione parvicellulare. Queste due specie di infiltrazioni furono riscontrate frequentemente anche negli altri strati più esterni, nei quali non si trovarono altre alterazioni degne di nota.

Nel secondo gruppo, che comprende 12 appendiciti che ho chiamate suppurative, le alterazioni erano di gran lunga più gravi che nel gruppo precedente. Innanzi tutto in questi casi si trovarono costantemente alterazioni dell'epitelio e dello strato glandolare della mucosa, alterazioni che giungevano fino alla distruzione completa di queste parti. Anche in questo gruppo trovai costantemente l'ipertrofia e l'iperplasia dei follicoli linfatici. Oltre a queste alterazioni ed oltre a lesioni necrotiche ed ulcerative di vario grado a carico sopratutto degli strati interni dell'appendice (mucosa e sotto-mucosa) ma talora diffuse anche agli strati esterni, riscontrai un'altra alterazione che costituisce la nota caratteristica di questo gruppo di appendiciti, cioè la *suppurazione*. Accanto alla infiltrazione linfocitaria e parvicellulare i tessuti appendicolari presentavano un'infiltrazione di vario grado di leucociti polinucleati neutrofili; questa infiltrazione polinucleare era più intensa nella sotto-mucosa e nella sotto-sierosa. L'esame istologico dimostrava quasi sempre vicine e in certo modo quasi indipendenti l'infiltrazione linfocitaria e l'infiltrazione polinucleare suppurativa.

Questo fatto chiaramente constatato non mi permette di essere della opinione di coloro i quali credono, in base alle loro osservazioni, che la suppurazione abbia luogo quasi sempre nei follicoli linfatici. È difficile dire se la comparsa secondaria dell'infiltrazione polinucleare in quei determinati punti originasse da un'esaltata virulenza dei germi ordinari dell'appendicite semplice o dall'intervento di nuovi germi dotati di attività piogenica; tuttavia mi sembra che non si possano trascurare come momenti eziologici, e precisamente come porte d'ingresso, le lesioni di continuo dovute ad alterazioni necrotiche degli strati più interni dell'appendice. La prevalenza già notata della infiltrazione suppurativa nella sotto-mucosa e nella sotto-sierosa la dimostra in istretto rapporto coi numerosi e cospicui vasi sanguigni di queste regioni.

Nei casi del primo gruppo trovai talora, oltre ad una iperemia spesso considerevole dei tessuti appendicolari, qualche chiazza circoscritta di infiltrazione emorragica, specialmente nella sotto-sierosa, nel connettivo proprio della mucosa e nella sottomucosa. In alcuni casi di questo secondo gruppo

vidi talora accompagnarsi alla infiltrazione polinucleare una infiltrazione emorragica, la quale prevaleva talmente sulle altre lesioni da giustificare per questa varietà di appendiciti suppurative l'epiteto di *emorragiche*. Alcuni autori considerano le appendiciti emorragiche come una varietà dalle appendiciti semplici. Nei casi di appendicite semplice da me osservati non ho mai riscontrato infiltrazione emorragica tale da giustificare la denominazione di appendicite emorragica, e tutte le volte che ho riscontrato un'infiltrazione emorragica, veramente notevole, l'ho trovata associata alla infiltrazione polinucleare suppurativa. L'infiltrazione emorragica rappresenterebbe quindi un segno di maggiore gravità del processo appendicitico. Come l'emorragia costituiva la caratteristica di alcuni dei miei casi di appendicite suppurativa, in altri casi di questo stesso gruppo la caratteristica anatomica era data da un processo di necrosi più o meno grave e diffuso. Mentre in alcuni casi non era rilevabile alcuna causa delle alterazioni necrotiche, in altri casi esse erano state determinate dall'azione meccanica di coproliti associata probabilmente ad altre cause necrotizzanti. Un esempio veramente brillante di coprolito è quello che potei studiare in un caso di appendicite suppurativa conservata nel museo di anatomia patologica del nostro istituto. Questo coprolito della grandezza di una grossa nocciuola, costituito da un nucleo centrale di materie fecali e da un rivestimento a strati di carbonati e fosfati terrosi, aveva determinato una necrosi gravissima delle pareti appendicolari. Colla necrosi e colla suppurazione si collega anche un altro grave episodio dell'appendicite da me osservato tre volte: *la perforazione*. Solo in un caso potei mettere in relazione questo grave avvenimento colla presenza di un corpo estraneo (coprolito).

D'accordo colle osservazioni di numerosi altri osservatori, in un numero considerevole dei casi di appendicite semplice e suppurativa che, per i pochi dati clinici raccolti o per il reperto istologico, dovevo ritenere come appendiciti acute, trovai un'infiltrazione parvicellulare più o meno diffusa del connettivo e la presenza di un numero maggiore o minore di mastzellen nei tessuti appendicolari; segno questo che il processo non era così acuto come poteva sembrare, o almeno che all'ultima fase acuta erano preceduti per un tempo più o meno lungo altri fatti infiammatori.

Dall'esame batteriologico delle sezioni, quale mi è stato permesso dal modo di conservazione dei pezzi anatomici esaminati posso, soltanto rilevare la frequente concomitanza di bacilli e di cocchi nelle appendiciti suppurative.

Nel terzo gruppo di casi da me studiati si comprendono otto appendiciti croniche o esiti di appendiciti.

Oltre alle alterazioni della mucosa e alla iperplasia generalmente modica dei follicoli osservata in questi casi, ciò che ne costituiva la caratteristica era la presenza di mastzellen in mezzo all'infiltrazione parvicellulare, la sclerosi dei connettivi, specialmente del sotto-mucoso e del sotto-sieroso, e la presenza di aderenze connettivali in corrispondenza della sierosa. Degno di nota tra i casi da me osservati fu uno nel quale riscontrai la obliterazione completa del lume dell'appendice per tessuto connettivo cicatriziale.

Riguardo alle appendiciti *specifiche*, si presentarono alla mia osservazione due casi di appendicite tifosa.

Non mi sembra inutile ricordare il reperto di questa forma di appendicite, specialmente dal punto di vista della diagnosi differenziale colle altre forme. Il processo tifoso era nei miei due casi abbastanza avanzato.

Tutte le tonache appendicolari, ad eccezione della muscolare, erano necrotiche. Caratteristica di questa forma di appendicite mi è sembrata la diffusione omogenea del processo necrotico a tutti i tessuti e per tutta l'estensione dell'appendice, fatto che generalmente non si riscontra nelle altre forme di appendiciti sebbene accompagnate da necrosi. Come uniforme appariva la necrosi, così appariva uniforme la infiltrazione linfocitaria tifosa dei vari tessuti costituenti l'appendice; nelle parti più interne di questa anche gli elementi linfocitari avevano subìta la necrosi. In mezzo all'uniforme infiltrazione tifosa non erano più riconoscibili i follicoli linfatici.

Nel caso di tubercolosi dell'appendice da me osservato lo strato glandolare della mucosa appariva normale, ad eccezione di una modica infiltrazione parvicellulare del suo connettivo.

Immediatamente al disotto dello strato glandolare si vedeva un grosso focolaio tubercolare rotondeggiante svoltosi in corrispondenza di un follicolo linfatico con necrosi caseosa nella sua parte centrale e numerose cellule giganti alla periferia. Gli altri follicoli linfatici apparivano scarsi di numero e normali. Notavasi inoltre un'infiltrazione parvicellulare della sotto-mucosa, della muscolare e della sierosa, più accentuata in vicinanza del focolaio tubercolare. Nel connettivo del mesenteriolo riscontrai la presenza di un altro grosso focolaio tubercolare.

Prima di chiudere questo mio studio mi piace di ricordare un fatto anatomico che meriterebbe uno studio particolareggiato, ed è la straordinaria quantità di cellule gangliari nervose, che si trovano fra le due tonache muscolari dell'appendice. Il numero di esse così considerevole in un organo che ha il significato di una porzione d'intestino in via di involuzione e che può forse essere invocato per spiegare l'imponente sindrome dolorosa e nervosa dell'appendicite, fa sorgere l'idea che l'apparato nervoso di quest'organo non abbia subìto il processo involutivo in grado eguale a quello delle altre parti dell'appendice. Ciò si accorderebbe con quanto avviene nel sistema nervoso centrale rispetto all'intero organismo nei processi involutivi e d'inanizione. Dal punto di vista istopatologico in parecchi dei miei preparati colorati col metodo di Nissl ho potuto riscontrare in questi elementi nervosi alterazioni cromatolitiche e regressive di vario grado, fino alla loro scomparsa completa.

BIBLIOGRAFIA.

RIBBERT. *Beitrage zur normalen und pathologischen Anatomie des Wurmforsatz.* Virchow's Arch. Bd. 132, S. 66.

EDUARD SONNENBURG. *Pathologie und Therapie der Perityphlitis.* 1897, Leipzig.

LETULLE. *L'anatomie pathologique de l'appendicite.* Comptes-rendus de la Société de Biologie, 1897, p. 816.

LANZIO. *Die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Appendicitis* (Beitr. z. klin. Chir., Bd. 38, 1903). Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat., 1903.

TALAMON. *Appendicite e peritiflite*, 1892.

WEINBERG. Thèse de Paris. *Resumé des Lésions histologiques des formes communes de l'appendicitis*, 1898.

NOTHNAGEL. *Specielle Pathologie und Therapie.* XVII Band.

ASCHOFF. *Ueber die Topographie der Wurmforsatzentzündung.* Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellschaft. Jahrgang 1904. Heft 1.

II.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PERUGIA

Le moderne teorie sull'immunità
e le iniezioni endovenose di sublimato

per il Prof. F. MARIANI.

(*Continuazione e fine, vedi fascicolo 6*).

Le *antitossine* non hanno alcun potere battericida, cioè proteggono l'organismo solo contro i veleni, non contro i microrganismi che li producono. Così i bacilli del tetano e della difterite non risentono affatto gli effetti delle relative antitossine, che hanno azione soltanto sulle tossine prodotte da questi batteri. Inoltre le antissine agiscono in *maniera specifica,* cioè l'antitossina difterica agisce solo sulla tossina difterica; quella tetanica solo sul veleno del tetano.

Esiste però anche una *immunità naturale contro i veleni*: per esempio, le tartarughe, i polli e i pesci sono refrattari alla tossina tetanica; i ratti contro la tossina difterica. Probabilmente questa resistenza naturale di alcuni esseri a certi veleni dipende dal fatto che i protoplasmi cellulari di questi organismi non sono adatti a fissare quei veleni, i quali, in questi casi, vengono eliminati dal corpo nella medesima guisa delle sostanze che riescono indifferenti (cloruro di sodio). D'altronde non abbiamo alcun fondamento per ritenere che questi organismi abbiano in sè degli speciali congegni atti a paralizzare l'azione della tossina.

La proprietà di formare antitossine si verifica solo contro certe tossine batteriche animali o vegetali, e non contro certe sostanze chimiche ben definite. Così verso certi veleni (alcool, nicotina, arsenico, morfina) per i quali l'organismo si mostra sensibilissimo a piccole dosi ed ai quali poi successivamente si abitua, talchè anche dosi fortissime riescono innocue, l'organismo non reagisce colla produzione di antitossine. In questi casi conviene ritenere che l'organismo ha acquistato la proprietà di eliminare il veleno, ad esempio la morfina, più sollecitamente e più completamente che non l'organismo di individui normali.

Per quel che riguarda la *natura chimica delle antitossine*, dobbiamo dire che essa è ancora poco conosciuta. Esse sarebbero più resistenti agli agenti esterni che non le alexine e le tossine. Secondo Buchner, l'antitossina tetanica sopporta senza risentirne un riscaldamento di 70°-80° C., l'azione dei raggi solari e perfino la putrefazione. Le antitossine appartengono alla categoria dei corpi proteici: non si è ancora riusciti ad ottenerle allo stato di relativa purezza.

Per spiegare l'*azione della antitossina sulla tossina* si ammetteva dapprima che per opera dell'antitossina si avesse una distruzione del veleno nel senso chimico. Ma questa ipotesi fu combattuta da Buchner, il quale dimostrò che la mescolanza di tossina ed antitossina tetanica, mentre era innocua per i

topi, era ancora attiva per le cavie. Inoltre Calmette e Wassermann osservarono che da miscele di veleno dei serpenti e di tossine di bacillo piocianeo colle corrispondenti antitossine si poteva di nuovo rendere libera la tossina mediante il riscaldamento: infatti queste mescolanze ridivengono tossiche se riscaldate a 100° C.

Dunque dal contatto della antitossina col veleno non ne risulta una distruzione di quest'ultimo. Secondo Buchner e Roux, si avrebbe per azione delle cellule del corpo una specie di rapidissima immunizzazione, ma l'influenza di un processo vitale sui rapporti fra tossina ed antitossina rimane assai oscuro quando si pensi che l'azione dell'antitossina ha luogo anche *in vitro*, come è stato dimostrato per la ricina (Ehrlich) e per altri veleni.

E' quindi *probabile* l'ipotesi di Meyer, Kessel e Stephens che si tratti cioè di una pura e semplice combinazione chimica, per la quale la tossina e l'antitossina costituiscono una sostanza del tutto innocua per gli elementi cellulari dell'organismo, cosa che del resto si verifica nella combinazione di altre sostanze chimiche, per esempio, del ferrocianuro potassico, sostanza velenosa, col cobalto, dalla quale combinazione risulta un corpo non velenoso. E in appoggio di questa ipotesi si può fra gli altri citare un'osservazione del Roemer. Se si mescola in una provetta una forte dose di abrina con siero di animale immunizzato contro l'abrina e si istilla la miscela nella congiuntiva di un coniglio, non si verifica alcun fenomeno infiammatorio. Ma se si instilla nella congiuntiva antitossina in quantità insufficiente a neutralizzare l'abrina *in vitro*, si ha una forte infiammazione perchè il siero sparisce dal sacco congiuntivale, prima del veleno, che si attacca fortemente alle cellule.

Quindi la congiuntivite da jequiriti può evitarsi solo quando la tossina è completamente combinata colla antitossina.

Per quel che riguarda *l'origine delle antitossine* l'Ehrlich ha recentemente emessa una ipotesi, basata su numerosi e geniali esperimenti. Questa ipotesi ne ha per fondamento un'altra che riguarda il modo di azione dei veleni nell'organismo.

Ehrlich, secondo un principio generale di tossicologia, crede che un veleno riesca dannoso solo quando esso si lega intimamente (si fissa) al protoplasma delle cellule in modo da impedire il loro funzionamento.

Un esempio grossolano di ciò l'abbiamo nell'azione del piombo, che riesce tossico quando per la sua capacità di formare degli albuminati con le proteine del protoplasma altera le capacità vitali di quest'ultimo. Anche l'arsenico riesce tossico perchè va a sostituire il fosforo nel gruppo fosforato, che è a fondamento delle molecole dei nucleoproteidi, e altera così la struttura e la funzionalità di queste sostanze.

Ampliando questi concetti, l' Ehrlich dice che i veleni sono causa di malattia solo per quegli individui, che posseggono nel protoplasma vivente delle loro cellule la capacità di fissare chimicamente i veleni stessi.

In modo analogo i veleni batterici sono appunto capaci di unirsi a certe sostanze cellulari, come, ad es., la tossina del tetano, che, come abbiam detto, si fissa su certe cellule del sistema nervoso e le altera nella loro nutrizione e funzionalità; esiste quindi una certa relazione specifica tra il veleno tetanico e questi elementi nervosi.

Come si vede, dagli autori succitati il sublimato non è mai stato preso in considerazione, e nessuno ha mai tentato con mezzi chimici di determinare nell'organismo delle *poliantitossine*.

Esperienze con le tossine diplococciche. — Le esperienze istituite a questo scopo, sono semplicissime:

Usammo per queste esperienze la tossina preparata col diplococco otte-

nuto dall'espettorato del polmonitico in quarta giornata di malattia. Isolato il diplococco, lo rendemmo virulento per successivi passaggi nei conigli iniettando sotto la cute, e potemmo ottenere un diplococco, che iniettato alla dose di due goccie di cultura, uccideva un coniglio del peso di 2 kg. nello spazio di 24 ore.

Di questa cultura virulenta fu preparata una cultura in un litro di brodo di Loeffler, e fu lasciato in termostato per lo spazio di otto giorni. Dopo questo tempo fu fatto un trapianto della cultura sviluppata in una provetta di brodo: la quale restò sterile; il che dimostrava che i diplococchi dopo essersi normalmente sviluppati, erano morti.

Allora si pose il litro di brodocultura diplococcica in una cristallizzatore e posto questo sotto la macchina pneumatica in presenza di un litro di acido solforico purissimo, dopo cinque giorni si potè avere la riduzione del liquido alla proporzione di $^1/_{10}$ cioè si ebbero circa 100 c.c. di brodocultura sterile e concentrata.

Si ripetè il trapianto in brodo di questo liquido e la cultura così fatta rimase anche sterile.

Si ebbe così una *tossina di diplococco*, preparata a freddo la quale iniettata in tre conigli del peso medio di 1700 gr. li uccise tutti e tre nello spazio di 48 ore alla dose di tre, quattro, cinque cmc.

Nelle nostre esperienze sugli animali procedemmo come segue: In due conigli furono ripetute in dieci giorni di seguito iniezioni endovenose di $^1/_{10}$ di mmgr. di sublimato.

Dopo cinque giorni dall' ultima iniexione fu praticata una iniezione sottocutanea di cinque cmc. (dose mortale in 24 ore) di tossina diplococcica e tutti e due i conigli hanno sopravvissuto all' iniezione della tossina; mentre tre conigli di controllo iniettati con 3, 4, 5 cmc. di tossina, morirono tutti in 1-2 giorni

In altri tre conigli furono praticate iniezioni di tre, qnattro, cinque cmc, di tossina e in tre conigli di controllo l' iniezione di 2 ½, 3, 4 cmc. della stessa tossina.

Nei primi tre conigli furono praticate tre volte al giorno iniezioni endovenose di $^1/_{30}$ di mmgr. di sublimato e ripetute le iniezioni nei giorni successivi.

I conigli di controllo morirono dopo due, tre giorni, gli altri tre conigli, trattati col sublimato per cinque giorni di seguito, sopravvissero tutti anche con dose di tossina doppia della mortale.

Questo gruppo di esperienze dimostra che è possibile vaccinare con le iniezioni endovenose di sublimato gli animali, contro dosi doppie della mortale di tossina diplococcica, e che gli animali, avvelenati con questa tossina, e con dosi superiori alla mortale vengono salvati trattandoli con le iniezioni endovenose di sublimato.

Esperienze con le antitossine tubercolari. — Al medesimo scopo di studiare il potere antitossico del siero di conigli precedentemente vaccinati con le iniezioni endovenose di sublimato, istituimmo un'altra serie di esperimenti. Si vaccinarono cioè i conigli con le solite iniezioni endovenose giornaliere di sublimato, alla dose di $^1/_{10}$ di mmgr. Dopo 15 le iniezioni si sospendevano per 2 giorni, si fa il salasso e si prepara il siero.

Si iniettava in cavie sane del peso di 300-400 gr. la dose mortale di proteina tubercolare, che uccide sicuramente la cavia nella proporzione dell' 1 %.

Iniettando però contemporaneamente alla dose mortale di proteina il siero dei conigli trattati colle iniezioni endovenose di sublimato, si è potuto vedere che questo siero aveva un potere antitossico tale, da salvare la cavia dalla dose mortale di veleno tubercolare.

In queste esperienze si iniettava la proteina sotto la cute nella proporzione dell' 1 % e contemporaneamente in un altro punto si iniettava il siero in esperimento alla dose di 2-4 cmc.

Da queste esperienze si è potuto constatare che le iniezioni endovenose di sublimato alla dose $^1/_{10}$ di mmgr. ripetute giornalmeute per otto, dodici volte, determinano nel siero del sangue dei conigli un potere antitossico, che normalmente i conigli non hanno, contro i veleni della tubercolosi, capaci di uccidere le cavie sane.

Esperienze sull'uomo. — Visti i buoni risultati sperimentati sugli animali, volli provare anche se sull'uomo si avevano i medesimi effetti. In due individui degenti in Clinica si fa un salasso, e si sterilizza col riscaldamento frazionato a 50° per dieci giorni. Intanto dopo il salasso si fanno iniezioni endovenose nei due malati per 5 giorni, e dopo due giorni di riposo si fa il secondo salasso e se ne prepara il siero. Anche in queste esperienze mi servii della proteina tubercolare che uccide sicuramente il coniglio alla dose dell' 1 % per iniezione sottocutanea.

Iniettai così due conigli con la dose tossica di proteina, e mentre uno fu lasciato per controllo, nell' altro praticai le iniezioni endovenose di un siero di secondo salasso (ossia dopo il trattamento) iniettando 1 cmc. tutti i giorni.

In questa esperienza il coniglio di controllo morì dopo due giorni, quello trattato col siero morì dopo 4 giorni.

Ripetei l'esperimento come sopra, e anche questa volta il controllo morì dopo 36 ore, mentre il coniglio trattato col detto siero sopravvisse e dopo 8 giorni, e quindi dopo 8 iniezioni, si sospese il trattamento.

In un' altra esperienza trattai un coniglio con siero di primo salasso, ossia con siero normale (prima del trattamento) ma tanto questo coniglio come il controllo morirono in 48 ore.

Questi risultati dimostrano che realmente il siero di un uomo trattato con le iniezioni endovenose di sublimato acquista un discreto potere antitossico.

Dopo queste esperienze sull'uomo volli vedere se anche nel coniglio si sviluppava questo potere antitossico in seguito alle iniezioni endovenose di sublimato.

Presi perciò due conigli, li iniettai con la dose tossica di proteina, e in uno cominciai 24 ore prima di far l' iniezione di proteina, a far l' iniezione endovenosa di $^1/_{10}$ di mmg. di sublimato. Il coniglio così trattato ha sopravvissuto al trattamento, mentre il controllo morì dopo tre giorni dall' iniezione di proteina.

Ripetei l'esperienza sopra enunciata, ma tutti e due i conigli morirono, soltanto il controllo dopo 4 giorni e quello che ebbe il trattamento di sublimato dopo 5 giorni dall' iniezione di proteina.

Questi risultati, sebbene non tutti evidenti e positivi, mi sembrano però dimostrare che le iniezioni endovenose di piccole dosi di sublimato hanno un potere antitossico, il che mi autorizza a concludere che i brillanti risultati che si ottengono nella clinica col trattamento Baccelli sono dovuti al potere antitossico più che al potere battericida che il sublimato determina nell'organismo.

V. — **Esperienze sulle batteriolisine.**

Le *batteriolisine* si ritrovano nel sangue dell' uomo e di animali, che abbiano superata una malattia infettiva, ad esempio il tifo, il colera.

La loro esistenza fu dimostrata da Pfeiffer col seguente esperimento : se si inietta nel peritoneo di una cavia una mescolanza di siero di un animale, reso artificialmente immune contro il colera, e di vibrioni colerici, e mediante tubi-

cini capillari si osservano di tanto in tanto delle gocce di essudato, che si formano nel cavo peritoneale, si verifica che i vibrioni del colera perdono ben presto la loro mobilità, indi incominciano a rigonfiare. Dopo un certo periodo di tempo essi acquistano un aspetto granuloso, e finalmente finiscono coll'essere completamente distrutti: in coincidenxa con questo fatto l'essudato acquista un aspetto filamentoso. Questo è il fenomeno conosciuto universalmente col nome di *fenomeno Pfeiffer*, il quale si verifica anche allorquanto una cultura virulenta di colera si inietta nel peritoneo di una cavia previamente immunizzata contro questa infezione. Una prova di controllo ci dimostra che l'iniezione di vibrioni del colera nel peritoneo di una cavia, senza aggiunta di siero di animale immunizzato, determina la morte nell'animale.

Le batteriolisine agiscono, anche in forti diluzioni, solo sui germi infettanti viventi, non sui loro prodotti tossici, e questa azione si limita solo in generale alle specie batterica, che è causa della infezione, contro la quale l'animale fu immunizzato. In altre parole, le batteriolisine hanno un'azione specifica, donde la possibilità di utilizzare un siero contenente batteriolisine per la diagnosi differenziale fra specie microbiche affini (per es. fra il bacillo del tifo e il *bacterium coli*).

Vi è stata discussione fra gli osservatori se le hatteriolisine agissero solo nel corpo animale od anche *in vitro*. Pfeiffer ritenne dapprima che esse spiegassero la loro azione solo nell'organismo vivente, ma successivamente osservò che il fenomeno della batteriolisi si poteva produrre anche *in vitro* facendo soggiornare una diluzione di siero di animale immunizzato, ad es., contro il colera, per 20 minuti nel peritoneo di una cavia. Il siero, che prima di questo soggiorno nel peritoneo della cavia era *in vitro* completamente inattivo, spiegava poi evidenti effetti batteriolotici.

Questo fatto indusse Pfeiffer a pensare che la sostanza attiva del siero immunizzante sia resa tale solo per azione delle cellule dell'organismo. Successivamente fu dimostrato che un siero immunizzante può spiegare *in vitro* la sua azione se ad esso si aggiunge siero di sangue fresco o essudato peritoneale contenente leucociti (Gruber, Durham, Bordet, Metschnikoff).

Le *batteriolisine si formano negli organi ematopoietici;* nel midollo osseo, nelle ghiandole linfatiche, e principalmente nella milza, e di qui si riversano nel torrente circolatorio.

Se si riscalda a 50°-60° C. per qualche minuto, un siero battericida, esso perde *in vitro* la sua azione; ma, come ha dimostrato Bordet, può riacquistarla se ad esso si aggiunge una piccola quantità di siero normale di cavia o di capra, che pure in sè non è dissolvente. Fraenkel e Sobernhem osservarono che mediante riscaldamento sopra 70° C. si possono togliere completamente ad un siero le sue proprietà battericide: tuttavia questo siero, se è inoculato negli animali da esperimento prima di iniettarli con culture virulente di vibrioni colorigeni, può riuscire ad immunizzarli.

Da queste osservazioni Bordet dedusse che nella *batteriolisi* entrano in giuoco due elementi: una sostanza labile, che si riscontra in ogni siero normale e si distrugge mediante riscaldamento a 60° C.: tale prodotto non è altro che il *complemento* di Ehrlich o l'*alexina* di Buchner, e una seconda sostanza resistente a 60° C. che sarebbe il *corpo immune* di Ehrlich. Quest' ultimo agisce da intermediario fra una determinata specie batterica e il *complemento*, al quale spetta il vero potere battericida; la prova di ciò l'abbiamo nel fatto che i sieri di antica preparazione sono poco attivi perchè il *complemento*, labile com'è, viene a far difetto.

Neisser e Wechsberg hanno dimostrato che *corpo immune* e *complemento* debbono esistere fra loro in determinati rapporti quantitativi, talchè, se il *corpo immune* è in eccesso, il potere battericida di un siero può essere abolito.

Esperimenti. — Per lo studio del potere batteriolitico di siero di uomini sottoposti all' azione del sublimato, abbiamo proceduto come segue: In una prima serie di esperienze abbiamo voluto vedere se il siero di un individuo entrato in Clinica per avvelenamento acuto per indigestione di 4 grammi di sublimato avesse potere battericida.

Quindi furono iniettati due conigli nel cavo peritoneale con coltura pura di steptococchi; uno fu lasciato per controllo, nell' altro coniglio si praticarono iniezione endovenose di un cmc. di siero del malato di avvelenamento acuto di sublimato. I due conigli morirono; il controllo dopo 33 ore, quello trattato con siero dopo 28 ore dall' iniezione di streptococco, e dopo aver ricevuto 2 cmc. di siero nelle vene.

Ma questa esperienza non aveva grande valore, trattandosi di un individuo che aveva ingerito il sublimato, in dosi tossiche, nel quale però erano stati apprestatt sussidi terapeutici come il lavaggio dello stomaco, ecc., atti a sottrarre una forte quantità, sebbene indeterminabile, del sublimato ingerito; e perchè giusta il concetto che abbiamo antecedentemente esposto il sublimato non agirebbe come sostanza immunizzante, se non iniettato per le vene.

Si procedette quindi con altro criterio nelle successive esperienze:

In due individui degenti in clinica per disturbi nervosi, con organi perfettamente sani, si fa un salasso, si prepara il siero e lo si sterilizza col moto di riscaldamento frazionato a 50° per dieci giorni. Fatto questo primo salasso si iniettano nelle vene di questi due malati dosi progressive di sublimato 1-2-3 mmgr. per 5 giorni, e poi si fa un secondo salasso e si prepara e si sterilizza il siero.

Abbiamo quindi quattro sieri; due, prima del trattamento endovenoso di sublimato, due, dopo il trattamento.

Per vedere se questi sieri erano capaci di esercitare un potere battericida o se lo erano in grado diverso, si infettano tutti con una coltura pura di streptococchi. Dopo 24 ore si osserva un leggero intorbidamento nei sieri; e all' esame microscopico si nota lo sviluppo dei germi. Cio dimostrava che nessuno dei sieri adoperati aveva almeno apparentemente alcun poterè batteriolitico; ma qualcheduno dei sieri preparati poteva avere proprietà attenuanti sulla virulenza dei germi, quindi si presero i quattro sieri inquinati e si iniettarono tutti nella cavità peritoneale di 4 conigli, mentre in un coniglio s' iniettò la coltura pura dello streptococco che servì a infettare i sieri. Dopo tre giorni erano morti tutti i conigli meno uno, uno di quelli che aveva ricevuto il siero del secondo salasso; l' altro coniglio che aveve del pari ricevuto un siero di secondo salasso, era morto dopo 24 ore, gli altri due conigli che avevan ricevuto siero di primo salasso e il coniglio di controllo morirono nei tre giorni consecutivi all' iniezione.

Si ripete l'esperienza sopra altri quattro conigli. I due conigli iniettati nel peritoneo con streptococchi nella coltura di siero del primo salasso, muoiono tutti e due dopo 24 ore. Degli altri due conigli iniettati con siero di secondo salasso, uno muore dopo 62 ore, l'altro sopravvive.

Queste esperienze dimostrano che, se non costantemente, il siero di un uomo trattato con iniezioni endovenose di sublimato, mostra un potere più o meno batteriolitico perchè lo streptococco messo nei sieri sopra detti anche dopo le iniezioni di sublimato, si è sempre sviluppato nelle 24 ore, solo però sembrerebbe dalle esperienze predette, che lo streptacocco messo a svilupparе nel siero del secondo salasso dopo il trattamento endovenoso, fosse notevolmente indebolito, e la sua virulenza molto attenuata.

VI. — Esperienze sulle agglutinine.

Le *agglutinine* (Gruber) sono sostanze esistenti nel siero di sangue di malati o di convalescenti di alcune malattie infettive (tifo, colera) o anche di animali vaccinati. Esse hanno sugli agenti batterici specifici di questa infezione una particolare azione, consistente nel fatto che questi, dotati dapprima di attivi movimenti, in contatto con un siero contenente agglutinine, si raggruppano insieme, perdono la loro mobilità, costituiscono piccoli fiocchetti e cadono al fondo del recipiente, mentre il liquido in cui erano sospesi da torbido diventa limpido.

Nel fenomeno della agglutinazione, le agglutinine si combinano coi batteri, come lo prova il fatto che un siero agglutinante, in cui siano stati disseminati batteri, privato di questi, per mezzo della centrifugazione, non agglutina più batteri nuovamente disseminati.

Le agglutinine possono sopportare un riscaldamento prolungato sopra 55°-56°C. Il riscaldamento a 70° C. le distrugge completamente, nella qual cosa differiscono grandemente dalle batteriolisine che, come si è visto più sopra, a 56° C. perdono il loro potere, venendo distrutto il *complemento*. Sono resistenti alla azione della luce diffusa, del disseccamento e della putrefazione. Agiscono anche in forti diluizioni, e la loro *azione* è in generale *specifica*, ossia, il siero di un malato o di un convalescente di una data malattia infettiva, agglutina i germi che sono gli agenti specifici di essa. Questo fatto ha una grandissima importanza per la diagnosi differenziale di alcune specie microbiche affini, e a tutti è nota l'importanza pratica che il *fenomeno dell'agglutinamento* acquistò nella clinica specialmente per la diagnosi del tifo (*sierodiagnosi*).

Non conviene per altro dimenticare che un siero, il quale agglutina classicamente una determinata specie microbica, agglutina in certo grado anche specie microbiche affini. Così, ad es., il siero d'un tifoso o di convalescente di tifo ha un certo potere agglutinante anche sul *bacterium coli*. Si ha quella che i tedeschi chiamano « reazione a gruppi » (Gruppenreaction); ma si parla solo di un'azione specifica agglutinante allorquando il siero agisce anche in forti diluzioni; così è stato osservato che il siero di malati o di convalescenti di tifo mostra spesso un potere agglutinante nella proporzione di 1 : 5000.

Secondo Gruber e Durham, il diventare appiccicaticcio e il rigonfiare dell'involucro batterico per opera delle agglutinine segna il primo passo alla dissoluzione dei batteri. Sui batteri rigonfi le alexine potrebbero più agevolmente spiegare la loro azione.

Ma il fatto che i bacilli agglutinati si conservano vitali, e che anche l'esame microscopico non ci rivela profonde alterazioni di essi non parla in favore di questa ipotesi. E che il fenomeno della agglutinazione sia del tutto indipendente da quello della batteriolisi, ci viene dimostrato dal fatto osservato dal Pfeiffer, che diluzioni molto forti, che *in vitro* non esercitano alcun potere agglutinante, nel peritoneo delle cavie spiegano un forte potere batteriolitico. Inoltre è da notare che nel sangue di malati o di convalescenti di tifo, e nel sangue di animali artificialmente vaccinati contro il colera, alcune volte non furono ritrovate le agglutinine, mentre si riusciva a mettere facilmente in evidenza le batteriolisine e viceversa; in ogni caso non esisteva alcun rapporto proporzionale fra il grado del potere agglutinante e il potere batteriolitico (Pfeiffer, Kolle, Lewy). Finalmente osserveremo che l'agglutinamento non è da interpretarsi come una preparazione al processo della batteriolisi e ciò è reso evidente dal fatto osservato da Fränkel e Otto, che se si alimentano cani con culture di bacillo di Eberth, nel sangue è dato constatare la comparsa di sole sostanze agglutinanti, non di sostanze batteriolitiche.

La presenza nel siero di sangue delle batteriolisine e delle agglutinine si spiega facilmente colla teorìa delle « catene laterali » di Ehrlich, ammettendo che nelle cellule esistano gruppi molecolari (recettori) dotati di grandissimo affinità per i batteri, che sono gli agenti specifici di una determinata infezione, e che, avendo luogo un'attiva iperproduzione di questi recettori (già in modico grado esistenti normalmente), essi si riversino abbondantemente nel torrente circolatorio.

Per quel che riguarda il valore da darsi al fenomeno dell'agglutinamento, in rapporto all'immunità, dobbiamo dire che esso è un semplice fenomeno che bene spesso accompagna la immunità, ma che da questa è del tutto indipendente. Infatti il siero di cavallo, animale sensibilissimo al tetano, agglutina il bacillo di Nicolaier. Inoltte è noto come in convalescenti di tifo, ad onta del forte potere agglutinante del loro siero, si verificano non infrequentemente recidive, a volte letali, di tifo come ho avuto occasione di osservare qui nella Clinica di Perugia in una bambina con potere agglutinante dell'1 : 100, in cui si ebbero due recidive, e infine l'esito letale.

Anche nel siero normale, senza diluirlo, si ha spesso il fenomeno dell'agglutinamento; ma, mentre le agglutinine esistenti nel siero di sangue di uomo o di animale reso immune contro uno determinata infezione hanno azione specifica, le agglutinine esistenti nel siero normale esercitano la loro azione su diverse specie batteriche.

Istituimmo allo scopo di dimostrare le proprietà agglutinanti del siero di sangue trattato colle iniezioni endovenose di sublimato, due gruppi di esperienze. In un primo gruppo fu studiato il potere agglutinante pel bacillo di Eberth, in un secondo per le culture omogenee di bacillo di Koch.

Potere agglutinante di fronte al bacillo di Eberth. — In primo luogo volli studiase il potere agglutinante di sieri di animali sani, e dopo aver assoggettati gli stessi animali a ripetute iniezioni endovenose di sublimato, vedere se il potere agglutinante fosse aumentato o diminuito

Prima ho voluto sperimentare il potere agglutinante sul bacillo di Eberth con sieri di conigli normali; e sopra sei conigli forti e robusti, sottoposti al salasso, non trovai alcun potere agglutinante.

Sottoposi allora i sei conigli alle iniezioni endovenose quotidiane di $^1/_{10}$ ci mmgr. di sublimato corrosivo in un cmc. in soluzione fisiologica, e dopo dieci-dodici iniezioni studiai ancora il potere agglutinante sopra una cultura giovane di bacilli di Eberth, con diluizione 1 : 10, 1 : 15, 1 : 20, 1 : 40.

In tutti i sei conigli sottoposti all'esperimento si riscontrò nelle diluizioni 1 : 10 un leggero potere agglutinante, visibile specialmente ai margini della goccia pendente; però non si poterono osservare dei veri isolotti di ammassi di bacilli immobili con spazi liberi completamente, ma piccoli ammassi di bacilli immobili, e tra un ammasso e l'altro, dei bacilli non completameute immobili, ma dotati ancora di qualche movimento

Nelle diluizioni dall'1 : 20 all'1 : 40 si osservava una paralisi nei movimenti bacillari, senza però un vero e proprio agglutinamento.

Questo gruppo di esperienze dimostra quindi che le iniezioni endovenose di dosi minime di sublimato ($^1/_{10}$ di mmgr.) *ripetute quotidianamente, in conigli normali i cui sieri non sono provvisti di alcun potere agglutinante, determinano questo potere nelle proporzioni di 1 : 10 e determinano una paralisi dei movimenti dei bacilli nelle proporzioni 1 : 20 - 1 : 40.*

Sierodiagnosi con culture omogenee di bacilli di Koch. — Dopo le ricerche di Arloing e Courmont sul potere agglutinante di sieri di tubercolosi al primo stadio della malattia e di sieri di animali vaccinati con veleni tubercolari, si

è potuto dimostrare che questo potere agglutinante è anch'esso in rapporto con la quantità di antitossine circolanti nel sangue.

Preparammo la coltura omogenea di tubercolosi seguendo il processo proposto da Arloing, facendo prima la coltura su patata in presenza di acqua glicerinata e trapiantando poi in brodo la cultura sviluppatasi nell'acqua glicerinata, agitando il recipiente in modo da ottenere la cultura omogenea, e studiammo il potere agglutinante con sieri di conigli normali ponendo in sottili provette la cultura omogenea e aggiungendo il siero.

In queste ricerche però dovemmo constatare che il potere agglutinante sulle culture omogenee di tubercolosi variava da coniglio a coniglio; e mentre in conigli del peso di 1500 gr. circa non si aveva alcun potere agglutinante, o se ne aveva solo nella proporzione 1 : 5, in altri del peso di 2500-3000 gr. si poteva osservare il potere agglutinante nelle proporzioni 1 : 15-1 : 20.

Prendemmo quindi sei conigli di peso diverso e studiammo il potere agglutinante prima del trattamento e dopo il trattamento con le iniezioni endovenose, sempre di $^1/_{10}$ di mmgr. ripetute tutti i giorni.

I conigli adoperati furono A, B, C, D, E, F, del peso di 1500 - 2000 - 1700 - 1400 - 2500 - 2800 gr.

Nei conigli, che prima del trattamento avevano zero come potere agglutinante, dopo il trattamento riscontrammo potere agglutinante nelle diluizioni 1 : 5, 1 : 10, e in quelli nei quali esisteva prima del trattamentn il potere agglutiuante nelle diluizioni 1 : 5, 1 : 15; dopo le iniezioni endovenose trovammo il potere agglutinante aumentato fino ad aver l'agglutinamento nelle diluizioni 1 : 20 - 1 : 35 - 1 : 40.

Questo gruppo di esperienze dimostra quindi che le iniezioni endovenose di sublimato ripetute giornalmente per otto, dodici giorni nella proporzione di $^1/_{10}$ di mmgr. determinano nel siero del coniglio il potere agglutinante sulle culture omogenee di tubercolosi qnando questo potere non esiste; e lo aumentano quando esso esiste in debole proporzione.

VII. — **Esperienze sulla leucocitosi e sulla mononucleosi.**

Dalle teorie esposte, le quali possono differenziare per l'interpretazione da dare al fenomeno dell'immunità, si dimostra la grande importanza che hanno i globuli bianchi del sangue nella produzione dell'immunità; quindi può ritenersi come fatto stabilito, la correlazione che esiste fra mononucleosi del sangue e stato d'immunità delll'organismo.

Secondo le teorie del Metschnikoff, che oggi conta il maggior numero di sostenitori, la mononucleosi oltre ad avere una funzione fagocitaria, avrebbe anche una funzione per la produzione delle antitossine e ciò è anche ammesso da Buchner, da Ehrlich e dallo stesso Metschnikoff, il quale attribuisce la produzione dell'antitossina specialmente ai macrofagi. Egli infatti ha osservato che il caimano ha un sistema linfatico, costituito da una preponderanza di polinucleari eosinofili che sono poco fagocitari e da macrofagi: ebbene il caimano è quello tra gli esseri conosciuti, che fabbrica il più rapidamente e con maggiore facilità l'antitossina; e qui il fenomeno, secondo lo stesso Metschnikoff non sarebbe dovuto alla fagocitosi, poichè i polinucleari non sono fagocitari, mentre l'antitossina sarebbe fabbricata rapidamente dai macrofagi. E sempre, secondo Metschnikoff nelle vaccinazioni attive con le tossine, non si avrebbe un'azione puramente fagocitaria, ma la trasformazione di tossina in antitossina avverrebbe per azione dei mononucleari.

Una sostanza chimica capace di produrre una benefica mononucleosi sarebbe *la pilocarpina, il chinino, lo iodio*, ma non esistouo ancora ricerche relative al sublimato.

Esperienze. — Ad illustrare questo fatto ho istituito una serie di esperienze studiando diligentemente il sangue sia sugli animali che sull'uomo.

Sugli animali volli dapprima saggiare le dosi mortali di sublimato, indi iniettare nelle vene una dose inferiore alla dose mortale, ma sempre molto elevata; e le conclusioni che si possono trarre da queste esperienze, dimostrano che in seguito ad iniezioni endovenose di sublimato corrosivo in dosi che vanno da $^1/_8$ ad $^1/_1$ dalla minima mortale, i globuli rossi rimangono alterati in quanto alla forma, venendo raggrinzati e cadendo in necrobiosi e diminuendo di numero fino a circa $^1/_5$.

I leucociti presentano un fatto interessentissimo, ,quello cioè di un rapido aumento di numero, il quale si compie nello spazio di un'ora di tempo, e si mantiene, sebbene in minor grado, anche nei giorni successivi. Questo risultata combina anche coll'esperienza del Patella, il quale trovò clinicamente un aumento di 3 a 4000 leucociti per mc. 2 o 3 ore dopo le iniezioni di sublimato, riscontrando che tale effetto leucocitario andava attenuandosi man mano che si persisteva in tali iniezioni,

Come si vede, coll'avvelenamento refratto si è potuto avere la dimostrazione del fenomeno leucocitario in modo anche più spiccato di quello ottenuto dal Patella.

Quanto al significato di queste ricerche, crediamo poter concludere:

1° Che la dose minima mortale di sublimato in un coniglio, è di mgr. 15 per kg. di peso, contrariamente alle ricerche di altri autori che stabilirono 4-5 mm. di sublimato per kg. di animale, come dose mortale minima.

2° Che l'avvelenamento lento da sublimato tende a distruggere i globuli rossi, ma ciò accade per dosi tossiche che non hanno nulla a che fare con le dosi terapeutiche nell'uomo, che sono di gran lunga inferiori a quelle usate da noi.

3° Che l'avvelenamento lento da sublimato origina una leucocitosi, la quale, verosimilmente, origina sostanze immunizzanti contro le tossine e contro i batteri, che spiegherebbero i risultati clinici e terapeutici ottenuti con l'uso delle iniezioni endovenose nelle malattie infettive.

Dopo queste esperienze volli saggiare ancora il modo di comportarsi del sangue nell'uomo sottoposto alla terapia endovenosa di sublimato.

Preso in osservazione l'infermo A. S., degente al letto 29, affetto da postumi di emorragia cerebrale, con precedenti sifilitici, il 30 giugno si pratica l'esame del sangue, si fa il conteggio dei globuli rossi e bianchi, si misura l'emoglobina e l'isotonia.

Poi si cominciano a praticar le iniezioni endovenose di sublimato in dosi crescenti di 1, 2, 3, 4 e 5 milligr. al giorno ripetendo quotidianamente l'esame del sangue.

In tutti gli esami, e nell'esame finale, non si ebbero a notare differenze troppo marcate, come apparisce dall'unito specchietto dal quale risulta che l'emoglobina prima delle iniezioni era 73 per cento e dopo le iniezioni del pari 72 per cento: globuli rossi, prima 3 milioni e 200 mila, dopo 3 milioni e 100 mila; globuli bianchi, prima 16,500, dopo 17,000, e quindi si ebbe ad osservare soltanto una leggera leucocitosi.

Isotonia fra 0.42 e 0.48 per cento di Na Cl tanto prima che dopo le iniezioni.

Data	Iniezione Hg. Cl²	Emom.	Globuli rossi	Globuli bianchi	Isotonia
29 giugno	..	72 %	3,200,000	16,500	0,42-0,48
30 id.	1 mmg.	72 %	3,300,000	16,000	0,42 0,48
1º luglio	2 mmg.	72 %	8,300,000	16,800	0,43-5,48
2 id.	3 mmg.	72 %	3,200,000	16,500	0,42-0,48
3 id.	4 mmg.	72 %	3,200,000	16,800	0,42-0,48
4 id.	5 mmg.	72 %	3,100,000	17,000	0,42-0,48

I globuli rossi si mostrano fin dal primo esame, prima ancora che si cominciassero le iniezioni endovenose di sublimato un po' pallidi, qualche poichilocito leucocitoso a forma polinucleare; nessun altro carattere anormale. Queste forme si sono conservate senza alcuna modificazione, anche durante le iniezioni.

Le iniezioni venivano fatte tutte le mattine alle 9 e alle 10 si estraeva il sangue da esaminare.

La soluzione di sublimato impiegata era all' 1 per 5 mila con l'aggiunta del 0.75 per cento di cloruro di sodio.

Ho voluto poi riprendere gli studi sulla mononucleosi ed abbiamo già vista l'importanza che ha la mononucleosi in rapporto con l'immunità.

Mononucleosi. — Per quanto riguarda l'equilibrio leucocitario, i leucociti polinucleari a grauulazioni neutrofile costituiscono secondo Ehrlich il 70 per cento del numero totale dei leucociti; secondo Jollly il 60 per cento, secondo Hayem il 62-65. Si può in ogni modo ritenere uno stato patologico, quando questa proporzione supera il 70 o è inferiore al 60 per cento.

I leucociti mononucleari formano secondo Ehrlich dal 24 al 29 per cento; secondo Jolly il 38; secondo Hayem il 36 per cento. Lo stato patologico è dato da una cifra superiore al 40 o inferiore al 30 per cento.

I leucociti polinucleari a granulazioni eosinofile oscillano dal 2 al 4 per cento.

Tecnica. — La tecnica da noi seguita per tali ricerche e per numerazione dei leucociti, fu la seguente: Punto il dito al bordo ungueale e disteso il sangue sul vetrino, in modo che il sangue non debordi dai margini per evitare che qui si raccolgano un maggior numero di leucociti, si agita all'aria per disseccare il preparato. Per fissarlo ci siamo serviti del reattivo di Nikiforoff costituito di alcool assoluto ed etere a parti uguali, lasciando il preparato per due ore nel reattivo.

Per la colorazione ci siamo serviti del triacido di Ehrlich, costituito da un soluzione satura di orange 13 cmc., di fucsina 6 cmc., acqua distillata 15 cmc., alcool 15 cmc., soluzione satura di verde di metile 12.5 cmc., alcool 10 cmc., glicerina 10 cmc.

Si lasciava agire il reattivo per 20 minuti sul preparato, poi lo si decolarava con l'alcool assoluto. Con questo metodo si potevano colorare i nuclei abbastanza intensamente; nei casi dubbi ci servivamo per l'esame di un altro preparato colorato col bleu di Unna composto di bleu policromo di Unna, diluito in uguale quantità di acqua, che facendolo agire per due minuti sul preparato, e poi decolorando con l'alcool assoluto, dà una bellissima colorazione dei nuclei, che permette il facile conteggio dei mononucleari e dei polinucleari. Il preparato, incluso il balsamo, veniva osservato al microscopio con obbiettivo ad immersione e oculare debole, passando in rivista gran numero di campi per avere un conteggio abbastanza esatto, contando fino a 200-300 leucociti per stabilirne la formula.

Mentre si contava si faceva un segno corrispettivo sotto una delle colonne che avevano le seguenti denominazioni:

Polinucleari neutrofili	Linfociti	Mononucleari medi	Grandi mononucleari	Polinucleari eosinofili	Mastzellen	Mononucleari neutrofili	Mononucleari eosinofili

Quando si era contato fino a 100 a 300 si leggeva la proporzione in ciascuna colonna.

Dello stesso sangue si faceva anche un preparato a fresco per contare i globuli rossi.

Stabilita così la tecnica d' esperimento, si procedeva come segue: si sceglievano malati indifferenti, apiretici, in buone condizioni generali, e si faceva l'esame completo del sangue. Poi si faceva l' iniezione giornaliera endovenosa di un milligrammo di sublimato e ogni giorno si ripeteva l'esame. Sospese le iniezioni si continuava per qualche giorno consecutivo l'esame.

Ed ecco i risultati ottenuti:

Uomo di 40 anni affetto da sciatica:

18 gennaio, prima delle iniezioni.
Globuli rossi 4,500,000; polinucleari 65 %; mononucleari 30 %.

19 gennaio, iniezione di 1 mmgr. di sublimato.
Globuli rossi 4,500,000; polinucleari 63 %; mononucleari 37 %.

20 gennaio, seconda iniezione di 1 mmgr. di sublimato.
Globuli rossi 4,600 000; polinucleari 63 %; mononucleari 37 %.

21 gennaio, terza iniezione di 1 mmgr. di sublimato.
Globuli rossi 5,200,000; polinucleari 60 %; mononucleari 40 %.

22 gennaio, quarta iniezione.
Globuli rossi 4,800,000; polinucleari 62 %; mononucleari 38 %.

23 gennaio, quinta iniezione.
Globuli rossi 5,000,000; polinucleari 61 %; mononucleari 39 %.

24 gennaio, sesta iniezione.
Globuli rossi 5,000,000; polinucleari 60 %; mononucleari 40 %.

25 gennaio, si sospendono le iniezioni.
Globuli rossi 4,700,000; polinucleari 60 %; mononucleari 40 %.

26 gennaio, senza iniezione.
Glubuli rossi 4.800,000; polinucleari 62 %; mononucleari 38 %.

27 gennaio.
Globuli rossi 5,000,000; polinucleari 62 %; mononucleari 38 %.

28 gennaio.
Globuli rossi 5,200,000; polinucleari 60 %; mononucleari 40 %.

Sospese le iniezioni e gli esami, si fa un nuovo esame il 4 febbraio che dà:
Globuli rossi 4,900,000; polinucleari 65 %; mononucleari 35 %.

Le medesime esperienze furono ripetute su altri quattro individui con risultati poco dissimili dal presente, *sicchè siamo autorizzati a concludere che le iniezioni endovenose di sublimato determinano una linfocitosi più marcata durante il periodo delle iniezioni, e che si attenua dopo qualche giorno.*

VIII. — **Conclusioni generali.**

Dopo la prima monografia sulle iniezioni endovenose di sublimato, pubblicata da me nel 1893, ripresi lo studio sul meccanismo terapeutico di questo metodo, e da quattro anni mi sono occupato di questi studi, senza avere per altro il concetto prestabilito di raggiungere lo scopo; anzi le prime esperienze ebbero un esito negativo, ma volli perseverare nelle ricerche, e oggi dopo avere

eseguite le varie esperienze e messele in rapporto con i moderni studi sull'immunità, credo che le moderne teorie possano confortare i nostri studi e le nostre ricerche e darci una più esatta interpretazione del fenomeno terapeutico, che con la semplice spiegazione del potere antisettico del sublimato non avrebbe la valida conferma sperimentale.

Come risulta dall' esposizione del lavoro non fui io il primo a tentare le vaccinazioni sugli animali con i mezzi chimici, e in questo genere di ricerche fui preceduto dal Liebreich, Landerer, Loewy, Richter, Schütz, Behring, Hueppe, Powlowski e da altri. Ma nessuno aveva ancora sperimentato col sublimato nelle vene, poichè questo sale se non è messo direttamente a contatto col sangue circolante, non determina alcuno dei fenomeni sull'immunità, forse per la trasformazione del sale mercuriale a livello dei tessuti, se usato epicraticamente o per la via sottocutanea.

Il concetto di determinare una speciale immunità contro una data specie di microrganismi, è ormai assodato, sia che si ricorra alla teoria del Metschnikoff, sia a quella del Buchner, o a quello delle catene laterali dell'Ehrlich. L'iniezione di germi più o meno virulenti o delle loro speciali tossine, determina una serie di fatti biologici per cui, come risulta dai metodi sopra esposti, si può stabilire la speciale resistenza, o speciale immunità che acquista l'organismo contro quel dato microrganismo, patogeno e virulento. Ma queste vaccinazioni attive, ossia fatte con gli stessi microrganismi o con le tossine loro, determinano naturalmente delle *antitossine monovalenti* o *monoantitossine* poichè esse si mostrano per lo più del tutto inefficaci contro microrganismi di specie diversa.

Il concetto generale delle vaccinazioni e della *immunità polivalente* non è lecito si possa sperare dalle vaccinazioni monovalenti, e perciò seguendo questo concetto ci troveremo sempre sotto l'incubo di dover vaccinare contro tutte le infezioni, servendoci dei veleni di tutti i germi patogeni per determinare le singole resistenze contro i singoli germi.

Oggi molto si discute e i più negano la polivalenza dei sieri, e teoricamente e praticamente si vede che un siero dotato di proprietà antitossiche o battericide per un determinato germe, o per le specie affini, non ne ha alcuno, o debolissimo, contro le specie batteriche differenti.

Il problema della polivalenza dei sieri sarà risoluto quando si potran praticare vaccinazioni polivalenti, e questo quesito noi ci siamo posti, quando invece di usare le varie sostanze tossiche dei vari microrganismi, ci siamo serviti di una sostanza chimica, di un sale di mercurio introdotto nelle vene, quale materiale vaccinante.

E gli effetti ottenuti da questo metodo risultano dalla esposizione del lavoro, da cui si può rilevare:

1° Che vaccinando con piccole dosi di sublimato introdotto nelle vene degli animali e dell'uomo si ottieno un siero *antitossico, batteriolitico, agglutinante,* e un *aumento di elementi mononucleari nel sangue.*

2° Queste proprietà non sono limitate a un solo germe, ma a germi di specie diversa, come al diplococco, al bacillo di Eberth, allo streptococco, al bacillo di Koch; *quindi si avrebbe con questo metodo di vaccinazione un siero antitossico polivalente, e si possono così vaccinare gli animali contro specie batteriche differenti.*

3° I benefici effetti curativi ottenuti con questo metodo non sarebbero dovuti all'azione antisettica del sale di mercurio, ma al complesso dei fattori biologici che costituiscono il principio dell'immunità.

4° Praticando le iniezioni endovenose di sublimato, in un infermo affetto da qualunque malattia infettiva, o sopra animali infettati sperimentalmente

con i vari germi patogeni, si risvegliano nell'organismo malato i varî principî di difesa che costituiscono l'immunità, dei quali si serve l'organismo per combatter l'infezione, e che spiegano i successi terapeutici ottenuti col metodo proposto dal Baccelli.

5° Le forti dosi di sublimato lungi dal poter trionfare dell'infezione per l'azione antisettica di questo sale, determinano un'intossicazione che invece di aumentare, diminuisce la resistenza organica, per cui all'infezione si sommerebbe l'intossicazione mercuriale peggiorando le condizioni dell'organismo.

6° Le dosi terapeutiche atte a combattere le infezioni, e a determinare la vaccinazione polivalente sono per l'uomo di 1 fino a 5 milligrammi di sublimato, *pro die* e negli animali di $^1/_{20}$ di milligramma per kg. di peso del corpo.

7° La polivalenza dei sieri è un problema che può risolversi con le vaccinazioni chimiche e più specialmente col metodo del Baccelli.

Tecnica delle iniezioni. — Si sceglie la vena, preferibilmente della regione interna dell'avambraccio, si disinfetta la pelle con alcool e soluzione fenica o di sublimato, indi si applica un laccio superiormente per far rigonfiare la vena. Se si dispone di un assistente si fa a meno del laccio, e l'assistente comprime il braccio con le due mani.

Se la vena non si rigonfia o non è abbastanza visibile, si esercita un energico massaggio centripeto sull' avambraccio invitando l'infermo ad aprire e chiudere fortemente la mano, mentre si esercita la compressione col laccio e con le dita sul braccio.

La siringa non deve esser completamente piena di liquido, ma se ne deve fare uscire qualche goccia, *evitando però che contenga aria.* Questa pratica è molto importante, perchè introdotto l'ago nella vena, ci si può subito assicurare che si è proprio nella vena, e non nei tessuti vicini. A questo scopo, appena introdotto l'ago *innestato alla siringa,* si aspira. Se non si è nella vena, non si vede refluir sangue nella siringa, e allora si cerca meglio di penetrar nella vena; indi si aspira di nuovo, finchè *qualche goccia di sangue* non penetri nella siringa. Allora si è sicuri che l'ago è proprio nella vena, e si può procedere alla iniezione, spingendo il liquido.

Ad evitare poi qualunque inconveniente, è bene attenerci alle seguenti norme:

1° Scegliere possibilmente una grossa vena per praticare l'iniezione endovenosa.

2° Fare in modo che durante l'iniezione, e mentre il liquido entra nella vena, il sangue continui a scorrer nella vena stessa, in modo che esso si mescoli col liquido iniettato.

3° Procedere lentissimamente nella iniezione, e sospendere di tratto in tratto in modo da dar tutto il tempo al liquido di mescolarsi subito col sangue circolante.

4° Iniettare soluzioni molto diluite, e mai concentrate; pel sublimato meglio iniettare la soluzione 1 per 1000, la quale si mostra sempre innocua, se si rispettano le regole sopra enunciate.

Procedendo con queste norme, non si avranno mai a lamentare nè trombosi, nè flebiti.

III.

Regio Istituto di Clinica Medica di Roma
diretto dal Prof. G. BACCELLI

Contributo alla patologia del morbo di Basedow

Nota preventiva sulle alterazioni istologiche del sangue

per il Dott. PUBLIO CIUFFINI, Assistente volontario.

La diagnosi di gozzo esoftalmico riesce a volte impresa molto difficile, sovra tutto nelle forme fruste, o quasi fruste, per la deficienza, o scarsità, di sintomi patognomonici di tale affezione, o per il loro intrecciarsi con altre complicanze patologiche. Anzi un osservatore poco attento e scrupoloso in certi periodi può essere tratto a pensare a malattie di natura tutt'affatto differente pei sintomi comuni con molte altre; quali il cardiopalmo, la tachicardia, gli accessi di dispnea, il tremore, il dimagramento, le nevralgie. Nella donna poi v'è un periodo in cui tutta la sintomatologia può simulare la cloro-anemia, pur esistendo sovente qualche fenomeno, che attentamente ricercato e valutato, può condurre alla giusta diagnosi. Si comprende quindi tutta l'efficacia e l'importanza che in tali casi la diagnostica clinica si arricchisca di sintomi, che per il loro costante ripetersi e per il facile rilievo, sieno di valido aiuto, per indirizzare nella via della giusta interpretazione del processo morboso.

Studiando in un certo numero di basedoviani la formula istologica del sangue, fui attratto da alcuni fenomeni, che, per la loro costanza e per la entità, non mi parvero doversi disprezzare, nè d'altronde, ch'io mi sappia, fu da altri richiamata su di essi l'attenzione degli studiosi. E tanto più mi parvero utili perchè, per quanto in grado meno notevole, riscontrandosi sul principio della malattia, in quel periodo cioè, in cui la diagnosi è meno agevole, possono notevolmente contribuire a differenziare forma da forma morbosa.

Le mie ricerche furono quasi tutte su donne, per il più facile manifestarsi della malattia nel sesso femminile: alcune di quelle furono da me studiate in Clinica, altre ambulatoriamente. Per la determinazione della cifra dell'emoglobina mi sono servito dell'apparecchio del Fleischl, per la numerazione delle forme corpuscolari di quello del Thoma-Zeiss. Il sangue era estratto dal dito, mediante agopuntura e lasciato fluire dal piccolo foro liberamente, non raccogliendolo che allorquando si era formata una grossa goccia. Per lo studio delle varie forme di leucociti, il sangue era raccolto per strisciamento su vetrini ben

puliti, tenuti in precedenza per 24 ore in acido solforico e conservati in alcool. I preparati furono fissati rapidamente alla stufa tra 110°-120° per 15-20 minuti. Colorai i vetrini alcuni in ematossilina-eosina, altri in triacida di Ehrlich, altri nel liquido dello Ziemann. Ebbi sempre cura di studiare quanti più campi microscopici mi fu possibile e di istituire dei raffronti e delle medie tra i risultati ottenuti da più di un preparato, da più di un metodo di colorazione. So che purtroppo la tecnica è molto delicata e molte le cause d'errore; mi sforzai tuttavia di perfezionare la prima e di sfuggire le seconde, per avvicinarmi il più che fosse possibile, con i mezzi odierni, a quanto riscontrasi realmente in natura.

I. — E.... S....., di anni 26 stiratrice, nubile, da Roma. La madre da giovane ha sofferto, per circa tre anni, di accessi a forma emicranica, accompagnati da vomito. Ha sorelle tutte di facile eccitabilità e con stimmate nevrosiche. All'età di circa 13 anni cominciò a soffrire di debolezza, di insonnia, di malinconia, di disturbi riferibili ad anemia; si fece irascibile, eccitabile, di carattere instabile. Con iniezioni di ferro guarì dell'anemia, non delle palpitazioni cardiache. A 15 anni ebbe il tifo; dopo questo notò che le si veniva ingrossando la regione anteriore del collo, in corrispondenza della sede della ghiandola tiroide. Contemporaneamente i bulbi oculari si fecero sporgenti e le palpitazioni più moleste. Da allora fino all'epoca presente, ogni una o due settimane, ha avuto periodi di diarrea, che le duravano 3-4 giorni. Alla fine del 1904 comparvero altri disturbi: cefalea, modici sudori, vampe di calore al viso. In tale epoca fu affetta da malattia diagnosticata per polmonite. Il 16 maggio 1905 subì un atto operativo alla glandola tiroide, senza però risentirne alcun vantaggio. Fu mestruata a 13 anni: i catameni furono sempre irregolari, talora mancarono per vari mesi; sempre di colorito pallido. Ultimamente è ricoverata al VI padiglione del Policlinico Umberto I (1), per sospetto di tubercolosi apicale: il decorso della malattia fece escludere questa affezione. Io la osservai pochi giorni prima della sua uscita: era da molto tempo completamente guarita dei disturbi polmonari.

Presenta esoftalmo, il fenomeno di Moebius, non il Graefe, non lo Stellwag. La tiroide è considerevolmente tumefatta, specie nel lobo sinistro: esiste tachicardia (140 pulsazioni al minuto), palpitazioni, rumori sistolici, carotidi pulsanti, non tremori.

Un primo esame istologico del sangue, il giorno 1° febbraio 1906, ore 15, dette questi risultati:

Emoglobina 80 %; eritrociti 5887500; globuli bianchi 4500; rapporto 1 : 1308; valore globulare 0.61. Polinucleati 54.09 % (2434.05 per mmc.); mononucleati 44.91 % (2020.95 per mmc.); polinucleari neutrofili 48.30 % (2173.50 per mmc.); eosinofili 5.31 % (238.95 per mmc.); basofili 0.48 % (21.60 per mmc.); mononucleati grandi 23.67 % (1065.15 per mmc.); mononucleati medi 10.62 % (477.90 per mmc.): linfociti 10.62 % (477.90 per mmc.); forme di passaggio 0.96 % (43.20 per mmc.).

Un secondo esame praticato il giorno 3 febbraio 1906, ore 15, dette quasi gli stessi risultati:

Emoglobina 75 %; globuli rossi 6000000; leucociti 4000; rapporto 1 : 1500; valore globulare 0.56. Polinucleati 52.64 % (2105.60 per mmc.); mononucleati 45.88 % (1835.20 per mmc.); polinucleati neutrofili 48.30 % (1932 per mmc.); eosinofili 4.34 % (173.60 per mmc.); basofili (mancano del tutto); mononucleati grandi 21.25 % (850 per mmc.); mononucleati medi 6.76 % (270.40 per mmc.); linfociti 17.87 % (714.80 per mmc.); forme di passaggio 1.45 % (58 per mmc.).

(1) Debbo alla squisita cortesia del chiarissimo prof. Vittorio Ascoli l'osservazione di questo caso, di cui gliene rendo grazie vivissime.

II. — S... L..., d'anni 31, donna di casa, nubile: entra in clinica il 19-12-05. Niente dal lato ereditario. A 18 anni cominciò ad avvertire senso di spossatezza generale, di malessere, inappetenza, cefalea frontale; si fece pallida. Una cura ferruginosa rimase senza effetto. A 22 anni le iniziarono delle sofferenze gastriche, con sintomi di ipercloridria ed in seguito di *ulcus ventriculi*. Nel novembre del 1904 notò che l'azione cardiaca si era fatta più frequente; cardiopalmo, affanno, in ispecie dopo aver compiuto uno sforzo, senso di oppressione, tremore esteso a tutto il corpo, vertigine, senso di calore al viso, facile sudorazione delle mani. Il carattere cambiò totalmente: si fece mesta ed eccitabile: in quell'epoca un medico riscontrò esoftalmo e tumefazione della tiroide. Le mestruazioni, iniziate a 16 anni, furono sempre irregolari per tempo e abbondanti.

Attualmente presenta i bulbi oculari alquanto sporgenti e in grado uguale d'ambo i lati. Non esistono i sintomi di Moebius, di Graefe, di Stellwag; riscontrasi lieve nistagmo orizzontale. La tiroide è ingrossata; più il lobo sinistro del destro. Pulsazioni 120, respirazioni 28 al minuto primo. Le carotidi sono energicamente pulsanti, e le giugulari turgide. Polso aritmico, irregolare, intermittente, di pressione media bassa. Nulla di notevole all'esame del cuore. Oscillazioni piccole, rapide, irregolari delle mani, che sono madide di sudore.

Esiste diarrea intermittente, pirosi gastrica, cardiopalmo. Il 5 gennaio ebbe melena preceduta da un molto notevole aumento delle sofferenze gastriche.

L'esame istologico del sangue il giorno 8-1-06, ore 16, dette:

Emoglobina 80 %; globuli rossi 570.000; globuli bianchi 3250; rapporto 1:1753; valore glob. 0. 63. Polinucleati 68. 86 % (2237. 95 per mmc.); mononucleati 30.45 % (989. 62 per mmc.). Polinucleati neutrofili 66. 22 % (2152. 15 per mmc.); eosinofili 2. 64 % (85. 80 per mmc.); basofili (mancano del tutto;) mononucleati grandi 4.63 % (150.47 per mmc.); medi 3.97 % (129. 02 per mmc.); linfociti 21. 85 % (710. 12 per mmc.); forme di passaggio 0. 66 % (21.45 per mmc.).

Un secondo esame di sangue, praticato il giorno 27-1-06 ore 15, fornì dei risultati completamente differenti da quelli testè citati. Differenza facile del resto a spiegarsi, quando si consideri che il primo esame dell'8 gennaio segue di tre giorni il periodo di melena e quindi, da un lato la distruzione, e dall'altro la nuova rapida produzione di forme corpuscolate, hanno fatto perdere quelle caratteristiche, che in tutta la loro pienezza tornano a manifestarsi nel secondo esperimento, in completo accordo con quanto si riscontra, in grado più o meno notevole, negli altri casi.

Emoglobina 100 %; eritrociti 5337500; leucociti 7000; rapporto 1:762; valore globulare 0. 84; polinucleati 49. 27 % (3448. 90 per mmc.); mononucleati 48. 79 % (3415.30 per mmc.); polinucleati neutrofili 47. 84 % (3348. 80 per mmc.); eosinofili 1. 43 % (100. 10 per mmc.); basofili (mancanti); mononucleati grandi 10. 52 % (736.40 per mmc.); medi 16. 27 % (1138. 90 per mmc.); linfociti 22 % (1540 per mmc.), forme di passaggio 1. 91 % (133. 70 per mmc.).

III. — C... A..., di anni 43, di Firenze, attendente a casa, maritata con prole. Circa 20 anni fa provò vivo dolore per la morte di un fratello; qualche tempo dopo si accorse di avere gli occhi sporgenti e come spauriti. Quando io la vidi per la prima volta presentava notevole esoftalmo: non c'era il sintoma di Graefe: si lamentava di palpitazioni cardiache nel fare le scale o durante le emozioni. Si ascoltano sul cuore rumori sistolici su tutti i punti di ascoltazione; non riscontro aumento di volume della tiroide. Il medico che l'ebbe in cura l'anno decorso mi disse di aver riscontrato il fenomeno di Graefe: la tachicardia era piuttosto notevole (140 pulsazioni al minuto primo), il lobo destro della tiroide era ingrossato, esisteva diarrea, e aumento del diametro trasverso del cuore. Si lagna di stanchezza generale, di affanno quasi continuo, di malessere, di malinconia: è di carattere facilmente irascibile; soffre di insonnia. Non presenta tremori. Afferma però di essere molto dimagrita, di avere facili sudori di giorno, come di notte: non crisi diarroiche: ha una esagerata sensibilità per il freddo. Pulsazioni 74; respirazioni 26 al minuto primo. Attualmente è nel periodo mestruale.

1° Esperimento: 21-5 05, ore 9:

Emoglobina (80 %); eritrociti 4225000; leucociti 4500; rapporto 1:938; valore globulare 0.85. Polinucleati 62.66 % (2819.70 per mmc.); mononucleati 35.98 % (1619.10 per mmc.); polinucleati neutrofili 62.22 % (2799.90 per mmc.); eosinofili 0.44 % (19.80 per mmc.); basofili (mancanti); mononucleati grandi 5.77 % (259.65 per mmc.); medi 12.44 % (559.80 per mmc.); linfociti 17.77 % (799.65 per mmc.); forme di passaggio 1.33 % (59.85 per mmc.).

2° Esperimento: 25 5 05, ore 9: il periodo mestruale è cessato da due giorni:

Emoglobina 80 %; globuli rossi 4587500; bianchi 5500; rapporto 1: 834; valore globulare 0.78. Polinucleati 69.45 % (3819.75 per mmc.); mononucleati 29.45 % (1619.75 per mmc.); polinucleati neutrofili 68 % (3740 per mmc.); eosinofili 1.45 % (79.75 per mmc.); basofili (mancano); mononucleati grandi 1.09 % (59.95 per mmc.); medi 10.54 % (579.70 per mmc.); linfociti 17.82 % (980.10 per mmc.); forme di passaggio 1.09 % (59.95 per mmc.).

Nei preparati si riscontra qualche normoblasta.

IV. — B.... E..., di anni 35, da Firenze, attendente a casa. Esiste notevole tachicardia e la paziente si lagna di palpitazioni cardiache. Le carotidi sono pulsanti. Notevole esoftalmo: esiste il sintoma di Graefe. La tiroide è ugualmente tumefatta nei suoi due lobi. Esistono tremori a piccole oscillazioni delle mani. La malata soffre di insonnia, è molto irascibile, si eccita facilmente e facilmente si deprime. Ha sudori profusi, non è dimagrita. Tutti questi disturbi, che a mano a mano si sono venuti svolgendo, iniziarono appena da un anno. E' in periodo mestruale, quando si fa il primo esame istologico del sangue il giorno 15-4-05, ore 9:

Emoglobina 75 %; emazie 4625000; leucociti 8000; rapporto 1: 578; valore globulare 0.72; polinucleati 53.70 % (4296 per mmc.); mononucleati 44.42 % (3553.60 per mmc.). Polinucleati neutrofili 52.59 % (4207.20 per mmc.); eosinofili 0.74 % (59.20 per mmc.); basofili 0.37 % (29.60 per mmc.); mononucleati grandi 7.40 % (592 per mmc.); medi 17.77 % (1421.60 per mmc.); linfociti 19.25 % (1540 per mmc.); forme di passaggio 1.85 % (148 per mmc.).

Un secondo esperimento il giorno 5-5-05, ore 9, fornì questi risultati:

Emoglobina 70 %; globuli rossi 4900000; leucociti 7000; rapporto 1:700; valore globulare 0.64. Polinucleati 44.11 % (3087.70 per mmc.); mononucleati 54.11 % (3787.70 per mmc.); polinucleati neutrofili 41.17 % (2881.90 per mmc.); eosinofili 2.94 % (205.80 per mmc.); basofili (mancanti); mononucleati grandi 5.29 % (370.30 per mmc.); medi 16.47 % (1152.90 per mmc.); linfociti 32.35 % (2264.50 per mmc.); forme di passaggio 1.76 % (123.20 per mmc.).

V. — U... di anni 54, da Firenze, guida. Le sue sofferenze rimontano a un tre mesi circa. Il decubito è semiseduto sul letto. La tinta del viso è subcianotica. Le vene e le arterie temporali sono tortuose. Esiste esoftalmo bilaterale. Le pupille sono uguali ed un po' ristrette. L'ammiccamento delle palpebre è meno frequente e completo (sintoma dello Stellwag). È presente il sintoma di Graefe. La tiroide è leggermente ingrossata, non pulsante, non fremente. Pulsazioni 216 al minuto primo. Il precordio è notevolmente rialzato: l'itto della punta si vede al V spazio e colla percussione si fissa al bordo inferiore della VIª costa, fuori l'emiclaveare. Fremito sistolico alla punta. Tumulto di azione cardiaca, toni conservati, non embriocardici. Di volta in volta breve rumore sistolico alla punta. Urine albuminose: fegato aumentato di volume: lieve ascite. Il malato è apirettico e suda con facilità: è di carattere irrequieto e collerico.

Io lo studiai in un periodo, in cui le condizioni sue erano notevolmente migliorate, ed il malato poteva lasciare il letto.

Esame di sangue del giorno 15 aprile 1905, ore 10:

Emoglobina 75 %; emazie 4725000; leucociti 7250; rapporto 1:651; valore globulare 0.79. Polinucleati 69.42 % (5032.95 per mmc.); mononucleati 28.14 % (2040.15 per mmc.); polinucleati neutrofili 67 % (4857.5 per mmc.); eosinofili 2.42 % (175.45 per mmc.); basofili (mancano del tutto); mononucleati grandi 4.36 % (316.10

per mmc.); medi 10 68 % (774.30 per mmc.); linfociti 13.10 % (949.75 per mmc.); forme di passaggio 2.42 % (175.45 per mmc.).

L'esame istologico del sangue del giorno 21 aprile 1905, ore 16, dette:

Emoglobina 65 %; eritrociti 4037500; leucociti 6000; rapporto 1 : 672; valore globulare 0.80. Polinucleati 56.93 % (3415.80 per mmc.); mononucleati 39.71 % (2382.60 per mmc.); polinucleati neutrofili 52.63 % (3157.80 per mmc.); eosinofili 3.82 % (229.20 per mmc.); basofili 0.48 % (28.80 per mmc.); mononucleati grandi 6.22 % (373.20 per mmc.); medi 11.48 % (688.80 per mmc.); linfociti 22 01 % (1320.60 per mmc.); forme di passaggio 3.35 % (201 per mmc.).

VI. — B... A..., di anni 18, nubile. Presenta notevole tachicardia, palpitazioni cardiache, carotidi pulsanti; fremito sistolico alla punta; notevole aumento dei diametri cardiaci. Esiste lieve esoftalmo, fenomeno di Graefe. La tiroide è molto tumefatta. Presenta tremori a piccole oscillazioni: è notevolmente dimagrata. La paziente ha facile emotività ed è sempre piuttosto triste: si lamenta di insonnia.

Coll'esame del sangue, il giorno 21 aprile 1905, si ebbero questi risultati:

Emoglobina 60 %; globuli rossi 5000000; bianchi 4750; rapporto 1 : 1052; valore globulare 0.54. Polinucleati 41.53 % (1972.675 per mmc.); mononucleati 55.19 % (2621.525 per mmc.); polinucleati neutrofili 41.53 % (1972.67 per mmc.); eosinofili (mancanti); basofili (mancanti); mononucleati grandi 13.66 % (648.85 per mmc.); medi 13.66 % (648.85 per mmc.); linfociti 27.87 % (1323.82 per mmc.); forme di passaggio 3.28 % (155.8 per mmc.).

L'esame del sangue del giorno 21 aprile 1905, ore 15, dette quasi gli identici risultati:

Emoglobina 60 %; eritrociti 4612500; leucociti 6500; rapporto 1 : 709; valore globulare 0.58 Polinucleati 43.50 % (2827.50 per mmc.); mononucleati 55 % (3575 per mmc.); polinucleati neutrofili 41.50 % (2697.50 per mmc.); eosinofili 1.50 % (97.50 per mmc.); basofili 0.50 % (32.50 per mmc.); mononucleati grandi 10 % (650 per mmc.); medi 15 % (975 per mmc.); linfociti 30 % (1950 per mmc.); forme di passaggio 1.50 % (97.5 per mmc.).

La paziente è sottoposta ad una energica cura di iniezioni di iodogelatina Sclavo, e ad applicazioni elettriche alla Vigouroux.

L'esame del sangue del giorno 18 maggio 1905, ore 11, mostra il miglioramento notevole della paziente.

Emoglobina 65 %; globuli rossi 5237500; bianchi 5500; rapporto 1 : 952; valore globulare 0.55. Polinucleati 51.93 % (2856.15 per mmc.); mononucleati 47.42 % (2608.10 per mmc.); polinucleati neutrofili 50.32 % (2767.60 per mmc.); eosinofili 1.29 % (70.95 per mmc.); basofili 0.32 % (17.60 per mmc.); mononucleati grandi 4.84 % (266.20 per mmc.); medi 13.55 % (745.25 per mmc.); linfociti 29.03 % (1596.65 per mmc.); forme di passaggio 0 64 % (35.20 per mmc.).

Nel sangue si riscontra qualche normoblasta.

E noto che le proporzioni in cui le varie forme di leucociti si trovano nel sangue sono: linfociti 22-25 %; grossi mononucleati 1 %; forme di passaggio 1-2 %; polinucleati neutrofili 72-75 %; basofili 1/2 %, o mancano del tutto; eosinofili 2-4 %.

Confrontando quindi queste medie fisiologiche con i risultati da me ottenuti nello studio della formula istologica del sangue nel morbo di Flaiani, appare in tutta la sua evidenza una prima serie di fenomeni, sui quali mi proposi di richiamare l'attenzione. Ciò che colpisce a prima vista, in tutti i casi da me presi in esame, è l'aumento più o meno considerevole, ma sempre molto bene apprezzabile, dei mononucleati *in toto*, che in due casi (IV e VI) superarono la cifra dei polinucleati, e molte altre volte pressochè la uguagliarono. L'aumento

dei mononucleati non si riscontra in grado uguale e colla stessa frequenza nelle varie forme dei medesimi, giacchè i linfociti quasi sempre oscillano intorno alla media e solo eccezionalmente la superano, quando cioè la cifra dei mononucleati è salita ad un grado molto notevole. L'accrescimento del numero è invece tutto dovuto alla straordinaria quantità delle forme mononucleari grandi e medie. Sono queste che nel morbo di Basedow attraggono l'attenzione per un aumento, che raramente oscilla entro limiti poco elevati, e cioè nelle forme in cui si è potuto constatare un notevole miglioramento degli altri sintomi clinici, ma che in certi casi (I) possono anche raggiungere la cifra di 23 e 10 rispettivamente.

All'aumento dei mononucleati fa riscontro un'altrettanta notevole diminuzione dei polinucleati. L'abbassamento del numero di questi è tutto a carico dei neutrofili, giacchè gli eosinofili si mantengono entro limiti fisiologici, tranne in un caso (I), in cui sembra di poter constatare un leggero grado di eosinofilia. Questa constatazione del resto non è ugualmente possibile negli altri casi, quindi, credo, non si debba mettere in rapporto colla malattia di Basedow.

I basofili, come d'ordinario, o mancarono del tutto, o si contennero entro il normale. Ugualmente le forme di passaggio non presentarono niente di caratteristico nelle loro variazioni numeriche: e si mantennero quasi sempre entro confini fisiologici.

Altro fatto che merita di essere preso in considerazione è l'aumento notevole del numero degli eritrociti: aumento che può raggiungere cifre molto notevoli come nel I, II e VI caso, od essere appena accennato come negli altri. Nell'unico caso, in cui la malattia fu da me osservata in un uomo, anzichè aumento potei constatare diminuzione di numero. Ciò che concordemente osservai in tutti gli esperimenti è il notevole abbassamento della cifra dell'emoglobina; quindi un valore globulare molto basso, che certe volte di poco sorpassò la metà della media fisiologica.

Anche il numero dei leucociti è diminuito, sia considerato in sè, sia rispetto ai globuli rossi. È vero che nel caso quarto la loro cifra non si presenta modificata di fronte alla quantità fisiologica, ma se si considera per es. il secondo caso, in cui la media è scesa fino a 3250, e il secondo a 4000, mi sembra di essere autorizzato ad affermare quasi costante una tale diminuzione. Per tali ragioni il rapporto è asceso fino alla cifra di 1750, di molto superiore al normale.

L'alterazione istologica da me descritta deve mettersi in rapporto col morbo di Flaiani e non collo stato di cloro-anemia, più o meno manifesta per sintomi clinici, o per risultati di esami microscopici del sangue. La cloroanemia difatti o non induce modificazioni sostanziali della formula leucocitaria, o, se in qualche caso queste si riscontrano, vi sono altri fattori, che agevolano il diagnostico, come può anche rilevarsi dai tre casi da me studiati, che riporto; l'ultimo dei quali è di una gravissima anemia per *Uncinaria duodenalis* (*Anchilostoma duodenale*) associata con *Angiostomum strongyloides* (*Anguillula intestinalis — A. stercoralis*).

I. — P... M... di anni 20, di Fornano, 11 dicembre 1904, ore 15:

Emoglobina 45 %; globuli rossi 4312500; leucociti 11000; rapporto 1:390; valore globulare 0.52. Polinucleati 79.43 % (8737.30 per mmc.); mononucleati

19. 60 % (2156 per mmc:); polinucleati neutrofili 76. 63 % (8429.30 per mmc.); eosinofili 1. 40 % (154 per mmc.); basofili 1. 40 % (154 per mmc.); mononucleati grandi 1. 86 % (204. 60 per mmc.); medi 7 % (770 per mmc.); linfociti 10 74 % (1181. 40 per mmc.); forme di passaggio 0. 93 % (102.30 per mmc.).

II. — S... M... di anni 25. 11 maggio 1905, ore 8:

Emoglobina 35 %; eritrociti 3612500; leucociti 7250; rapporto 1:498; valore globulare 0. 43. Polinucleati 71. 78 % (5204. 05 per mmc.); mononucleati 25.63 % (1858. 175 per mmc.); polinucleati neutrofili 69. 59 % (5045, 275 per mmc.); eosinofili 2. 19 % (158. 775 per mmc.); basofili...; mononucleati grandi 4. 76 % (345.10 per mmc.); medi 4. 39 % (318. 275 per mmc.); linfociti 16. 48 % (1194. 80 per mmc.); forme di passaggio 2. 56 % (185. 60 per mmc.).

III. — P... G... di anni 46, da Firenze, 6 febbraio 1905, ore 16:

E' affetta da anchilostomiasi e da anguillulosi.

Emoglobina 25 %; eritrociti 3025000; leucociti 5250; rapporto 1:576; valore globulare 0.41. Polinucleati 46.74 % (2453 85 per mmc.); mononucleati 51. 94 % (2726. 85 per mmc.); polinucleati neutrofili 25 97 % (1363. 425 per mmc.); eosinofili 20.77 % (1090. 425 per mmc.); basofili (mancano); mononucleari grandi 9. 09 % (477. 225 per mmc.); medi 14. 93 % (783. 825 per mmc.); linfociti 27. 92 % (1465. 8 per mmc.); forme di passaggio 1.2) % (68. 72 per mmc.).

Un secondo esame il giorno 1° marzo 1905, ore 15, dette questi risultati:

Emoglobina 30 %; globuli rossi 3737500; globuli bianchi 6750; rapporto 1:553; valore globulare 0.40. Polinucleati 69 82 % (4712. 85 per mmc.); mononucleati 30. 15 % (per mmc. 2035. 125); polinucleati neutrofili 46.92 % (3167.10 per mmc.); eosinofili 20. 39 % (1376. 325 per mmc.); basofili 2. 51 % (169. 425 per mmc.); mononucleati grandi 2 51 % (169. 425 per mmc.); medi 6. 70 % (452. 25 per mmc.); linfociti 20. 94 % (1413. 45 per mmc.); forme di passaggio (del tutto mancanti).

I risultati ottenuti dal semplice esame a fresco già ci forniscono dei criteri tutt'affatto differenti nell'anemia, sia essa essenziale o sintomatica. Difatti mentre nella malattia di Basedow la diminuzione di emoglobina è quasi sempre congiunta con aumento della cifra dei globuli rossi, nei casi di anemia, pur potendosi constatare aumento del loro numero, con maggior frequenza se ne riscontra la diminuzione. Oltre a ciò nell' anemia non si riscontra quella deficienza di leucociti, da me riscontrata nel gozzo esoftalmico. Considerando poi il rapporto, in cui si trovano tra di loro le varie forme di leucociti, nei due primi casi di anemia semplice, quello non presenta alterazioni di sorta.

E' vero che nel caso di anemia da parassiti intestinali vediamo la formula leucocitaria molto modificata nel primo esperimento, ma esistono d'altronde altri dati, per i quali noi possiamo distinguere alterazione da alterazione. Difatti qui riscontriamo un aumento così notevole di polinucleati eosinofili, che di per loro mettono sull'avviso di una forma parassitaria. Tale eosinofilia non si riscontra mai nella malattia di Basedow.

E se, come in questa, si ha un notevole aumento di mononucleati, questo già dopo venti giorni di cura è quasi del tutto scomparso, pur persistendo quel notevole innalzamento della cifra di eosinofili, che ci attesta la persistenza della malattia. Fatto anche questo, che a me non fu mai dato riscontrare nella malattia di Flaiani, in cui le alterazioni del sangue, se da un lato sono precoci, dall'altro sono stabili, persistenti; ed anche quando la malattia fondamentale

sembra guarita o quasi, il sangue porta ancora le traccie del parossismo pregresso in quei mutamenti di rapporti delle sue cellule, alle quali rivolsi il mio studio.

Conclusioni

I. Nel gozzo esoftalmico l'emoglobina è sempre al disotto della quantità fisiologica; ma la sua diminuzione non raggiunge quel grado che riscontrasi nella cloroanemia, o nell'anemia sintomatica di affezioni parassitarie.

II. Le emazie durante il parossismo, o a breve distanza dal medesimo, sono notevolmente aumentate: negli intervalli, o nel periodo di miglioramento, sono o normali, o al di sotto della norma. Il valore globulare quindi è sempre notevolmente diminuito, fino al punto che in certi casi di poco supera la metà della media fisiologica.

III. La quantità dei leucociti è sempre al disotto della norma, in grado più o meno notevole: di guisa che quasi sempre il rapporto è molto elevato, fino ad aver potuto in un caso raggiungere la proporzione di 1:1753.

IV. I leucociti polinucleati sono sempre diminuiti e la loro diminuzione raggiunge in certi casi un grado tale, da aversi una inversione del rapporto fisiologico; i mononucleati quindi presentano costantemente un aumento più o meno considerevole, ma sempre molto bene rilevabile ed appariscente.

V. La diminuzione dei leucociti polinucleati è tutta a carico dei neutrofili, i quali, sempre al di sotto della media fisiologica, in certi casi, molto frequenti invero, di poco superano la metà della quantità, in cui si trovano normalmente.

VI. Nulla può affermarsi dei polinucleati eosinofili, che si contengono entro limiti fisiologici, e così pure dei polinucleati basofili, o mastzellen di Ehrlich, le quali o mancano del tutto, o, come i primi, non sorpassano la norma.

VII. I mononucleati grandi e medi sono sempre molto considerevolmente aumentati, e l'aumento maggiore ora è degli uni ora è degli altri, sempre però in maniera costante nello stesso individuo. Però è più frequente nelle forme medie, giacchè io in un sol caso potei costatare l'aumento delle grandi eccellere su quello delle medie.

VIII. I linfociti si mantengono più spesso entro i limiti fisiologici: quando però l'aumento delle forme mononucleate è molto cospicuo, anche i linfociti vi partecipano, per quanto in grado assai minore dei medi e dei grandi mononucleati.

IX. Le forme di passaggio, come già dissi per i leucociti eosinofili e basofili, non presentano variazioni apprezzabili dalla quantità, in cui soglionsi normalmente riscontrare.

Roma, marzo 1906.

IV.

Laboratorio di Patologia Generale della R. Università di Roma
diretto dal prof. A. Bignami.

Contributo allo studio delle alterazioni aortiche prodotte dalla paraganglina

per il dott. R. TARANTINI, assistente.

Nella seduta del 14 novembre 1903 alla *Société de biologie* Josué fece una comunicazione che per la novità della cosa e per l'importanza che a prima vista le si volle attribuire per la interpretazione di alcuni stati patologici dell'organismo umano non mancò di suscitare l'interesse degli studiosi e le investigazioni di molti ricercatori.

Lo Josué riferiva di avere ripetutamente iniettato nelle vene di conigli di più di 2 Kgr. di peso dell'adrenalina ed avendo dopo un certo tempo esaminata l'aorta di questi animali la trovò alterata da placche calcaree che per la forma, la sede e l'aspetto egli non esitò a dichiarare eguali a quelle che si rinvengono nell'uomo nei casi di ateromasia aortica. In seguito con un altro lavoro pubblicato pochi mesi dopo lo Josué ritornò sull'argomento, e mentre affermava di non aver mai ottenuto simili alterazioni con le iniezioni sottocutanee della stessa sostanza, ne metteva in evidenza la identicità con l'ateroma umano che egli distingue nettamente dall'arterio-sclerosi. Fondandosi su questa identicità delle alterazioni fece delle ricerche (che per quanto sappia nè egli nè altri continuarono) su pochi casi di ateromasia umana che lo condussero ad emettere una ipotesi sulla patogenesi di tale lesione nell'uomo. Esaminando le capsule surrenali di tre ateromasici ed applicando il metodo di Vulpian, (colorazione verde col percloruro di ferro data dall'adrenalina) credette di poter affermare che in esse vi era un aumento di lavoro e suppose che l'ateroma umano fosse dato dalla iperfunzionalità delle capsule surrenali che versavano in circolo il loro secreto.

Gli altri lavori che vennero in seguito si occuparono anche del meccanismo di azione dell'adrenalina nella produzione di tali lesioni e della descrizione delle lesioni istologiche. Per ciò che riguarda le lesioni istologiche gli autori pur differendo in alcune particolarità sono d'accordo nell'ammettere che esse siano soprattutto a carico della tunica media dell'aorta, e consistenti in alterazioni regressive del tessuto muscolare e di quello elastico e con calcificazioni negli stati avanzati: questo processo per alcuni non porterebbe segno di reazione cellulare all'intorno, per altri sì; per alcuni di essi poi è sostanzialmente diverso dalla ateromasia che si riscontra nell'uomo, mentre per altri il processo sarebbe l'istesso.

La prima interpretazione che si diede al meccanismo di azione dell'adrenalina, fu che essa aumentando la pressione sanguigna determinasse le note lesioni: questa in fondo è la stessa spiegazione che l'Huchard dà per l'arteriosclerosi umana. Forse i sostenitori di questa teoria non sarebbero stati così affermativi se avessero ricordate le esperienze di Adami e Roy i quali aumentando la pressione arteriosa nei cani con la compressione dell'aorta e con l'eccitazione dei vaso-costrittori, non videro mai sopravvenire lesioni comparabili all'ateroma.

In seguito il Braun, avendo ottenuto le alterazioni aortiche iniettando contemporaneamente all'andrelina il nitrito di amile (sostanza ipotensiva), emise l'ipotesi che fossero dovute ad un'azione tossica specifica dell'estratto delle capsule surrenali. Per altri (Erb e Lissauer) nel meccanismo di produzione delle suddette lesioni avrebbero una grande importanza i *vasa-vasorum* e per il Lissauer le cose avverrebbero nel seguente modo. L'adrenalina determina una vaso-costrizione dei *vasa-vasorum* d'onde una cattiva nutrizione della tunica media e conseguente necrosi. Ciò spiegherebbe anche perchè le lesioni non avvengano nell'intima dei vasi che non è nutrita dai *vasa-vasorum*, ed avvengano solo nei grossi vasi, perchè essi solo provvisti di *vasa-vasorum*.

Le cose stavano a questo punto quando mi decisi a riprendere la questione e svolgerla un po' più ampiamente su due punti di una certa importanza. Il primo punto da studiare doveva essere l'influenza che esercitava la via di somministrazione del farmaco, poichè mentre lo Josué e il Loeper non ottennero mai alterazioni aortiche con le iniezioni sottocutanee di adrenalina, il Baduel aveva da poco riferito di aver ottenuto lesioni aortiche con l'estratto fresco di capsule surrenali iniettato sotto cute. In accordo a questo proposito decisi di trattare gli animali da esperimento per via endovenosa, per via sottocutanea ed anche per via gastrica iniettando la sostanza direttamente nello stomaco per mezzo di sonda adatta.

Il secondo punto, a mio avviso più importante, da chiarire era quello di ricercare se con gli stessi mezzi le alterazioni si producevano in animali di specie diversa dai conigli: era infatti cosa che colpiva il vedere come tutti gli esperimentatori si fossero serviti di conigli e nessuno per esempio si fosse servito dei cani che pur tanto frequentemente nei laboratori sono usati per ogni sorta di ricerche. In fine poichè gli autori che di proposito avevano studiato l'estratto delle capsule surrenali erano d'accordo nel ritenere che l'azione specifica di esse fosse dovuta alla parte midollare decisi di usare esclusivamente nelle mie esperienze la paraganglina Vassale preparata dall'Istituto siero-terapico milanese, che viene estratta dalla sola sostanza midollare e che perciò *a priori* poteva ritenersi più attiva dell'adrenalina che viene estratta dalla sostanza corticale e dalla midollare insieme.

Avevo già intrapreso le esperienze secondo il concetto accennato, e le continuavo quando ebbi il primo lavoro del D'Amato fatto in collaborazione del Faggella e la seconda nota preventiva del primo di essi. Nel primo lavoro gli autori riportano il risultato delle esperienze praticate tutte su conigli, sia

con adrenalina che con paraganglina Vassale iniettata per via sottocutanea e per via endovenosa. Anche essi, come gli autori che precedentemente si erano occupati dell'argomento, ottengono risultati quasi costanti nella formazione di placche calcaree lungo l'aorta. Ho detto però che i risultati erano quasi costanti, infatti non sempre l'alterazione era così avanzata e così facilmente comprovabile, ma in qualche raro caso gli autori pur avendo somministrata una dose massima, relativamente agli altri animali trattati, di adrenalina non ottennero, come non l'aveva ottenuto in altro caso Rzentkowski, che un leggiero colorimento giallastro della parete aortica. Ho voluto far rilevare il fatto perchè mi sembra d'importanza per alcune circostanze che ho potuto mettere in rilievo nelle mie esperienze e delle quali discorrerò in seguito.

Gli autori su detti dopo aver accennato alle lesioni istologiche si spingono nella dimostrazione del meccanismo di azione dell'estratto di capsule surrenali nel determinare le lesioni aortiche; e dopo aver escluso per argomentazioni teoriche la dottrina del Lissauer, indagano l'importanza che può avere nella determinazione del fenomeno la ipertensione arteriosa. Misurando la pressione arteriosa dei conigli ai quali iniettavano sottocutaneamente la paraganglina, trovarono che quella non subisce modificazioni dopo l'iniezione, e concludono con l'escludere l'importanza dell'ipertensione vasale nella determinazione delle lesioni aortiche, perchè nei conigli trattati sottocutaneamente si ottengono egualmente le note lesioni. Interpretano poi il reperto come un'azione tossica degli estratti capsulari sulla parete arteriosa. Nella seconda nota preventiva, che ho avuto solo pochi giorni fa, il D'Amato riferisce di aver ottenuto nella aorta addominale e toracica di un coniglio le caratteristiche placche descritte da Josué e da altri con la somministrazione di 6 a 10 goccie di paraganglina per via gastrica diluita in acqua e ripetute 3-5 volte al giorno per due mesi. Ritiene poi che gli estratti capsulari, avendo egli ottenuto anche alterazioni nelle fibro-cellule muscolari delle vene cave, della polmonare, dell'intestino e dello stomaco, esercitino un'azione nociva su esse fibro-cellule e che l'aorta ne risenta maggior danno o perchè sottoposta a maggior lavoro o perchè quelli esercitino un'azione vulnerante elettiva sulle pareti dell'aorta.

* * *

Le mie ricerche si possono dividere in due periodi esperimentali: nel primo mi servii esclusivamente di animali giovanissimi. I conigli che di poco avevano sorpassato un mese di età erano del peso vario tra i 450 e i 650 gm., ed i cani pure giovani, di taglia piccola e di età tra i 4 e i 5 mesi: uno di età alquanto superiore. Stimo più opportuno riportare l'età approssimativa chè il peso potendo variare considerevolmente a seconda della razza.

In tre conigli ai quali praticai parallelamente iniezioni sottocutanee di paraganglina iniettai a giorni alterni ed alcune volte continuativamente dalle 10 alle 12 goccie di estratto capsulare e li sacrificai dopo un lasso di tempo

variabile dai 27 ai 40 giorni; ciascun animale avendo ricevuto da 18 a 21 iniezioni. All'autopsia di questi animali, che in tutto il tempo dimostrarono di sopportare in modo soddisfacente le iniezioni di paraganglina, non ritrovai alcuna alterazione delle pareti vasali, come pure non le ritrovai in altri tre conigli nei quali contemporaneamente feci lo stesso numero di iniezioni endovenose, e nei quali arrivai ad iniettare persino 10 goccie per volta di sostanza diluita in acqua distillata sterile.

In due conigli con apposita sonda, a giorni alterni, introducevo nello stomaco di ciascuno 30 goccie di paraganglina diluite in circa 10 cmc. d'acqua: gli animali furono sacrificati dopo 29 giorni e non dimostravano alcuna alterazione della parete aortica.

Questi risultati del tutto negativi mi lasciarono alquanto perplesso e mi fecero pensare alle cause che avevano potuto piegare le esperienze in quel modo. Era ben vero che lo Josué ed il Loeper non avevano ottenuto alterazioni con le iniezioni sottocutanee di adrenalina, e che le mie ricerche avrebbero potuto portare un argomento in appoggio a quanto gli autori suddetti avevano trovato, ma il Baduel già aveva ottenuto buoni risultati con le iniezioni sottocutanee e in quello stesso tempo il lavoro del D'Amato e Faggella riportava i risultati positivi ottenuti con le iniezioni sottocutanee. D'altro canto se qualche dubbio avesse potuto sorgere in me per la via sottocutanea nell'amministrazione della paraganglina, rimaneva sempre da spiegare il risultato negativo ottenuto con le iniezioni endovenose. Non potevo infatti pensare che le iniezioni fossero state poche, perchè altri avevano esperimentato con un numero minore di iniezioni, ed il Baduel, persino con 6 iniezioni sottocutanee di 3 goccie di soluzione di adrenalina al millesimo in acqua distillata ripetute ogni giorno, ottenne le note alterazioni. Si noti che io non iniettavo 3 goccie ma 8-10 e non di adrenalina ma di paraganglina, che è molto più attiva e della quale esclusivamente mi sono servito. Fu allora che non trovando altra ragione cui ascrivere i risultati ottenuti e pensando che l'età degli animali vi doveva avere una notevole influenza, decisi di continuare le mie ricerche in animali adulti e di peso elevato. Queste mie ricerche furono avvalorate dalle osservazioni di Pic e Bonnamour, i quali affermano che per ottenere risultati favorevoli bisogna esperimentare su conigli di peso superiore ai 2 kgm.

Intanto continuai le iniezioni endovenose che avevo intrapreso sui cani, due dei quali, come ho detto, erano giovanissimi ed il terzo di età non precisata, ma che probabilmente stava sui 9 mesi. I primi due ricevettero l'uno 13 iniezioni ciascuna di 10 goccie di paraganglina, l'altro 15 in 30 giorni, e all'autopsia non riscontrai nulla di notevole lungo tutta l'aorta e nelle maggiori diramazioni di essa; nel terzo che ebbe 21 iniezioni della stessa quantità di materiale e fu sacrificato dopo 68 giorni, ritrovai le seguenti alterazioni che descrivo sotto riserva per quel che riguarda la derivazione dalle condizioni sperimentali, poichè le ottenni in un solo animale.

Al disotto dell' arco, lungo la parete anteriore aortica, erano, distanti

pochi centimetri l' uno dall' altro, due piccoli ispessimenti circoscritti della grandezza e forma di una lente, di consistenza dura elastica, che, come trapariva attraverso il rivestimento periteliale e come si vedeva in sezione di uno di essi, erano di un colorito ruggine cupo. Sulla sezione si vedeva questa massa di tessuto colorato in bruno a contorni indecisi, insinuarsi dall'avventizia nella media fin sotto l'intima dove si confondeva coi tratti normali: sulla superficie interna dell'arteria non si scorgeva alterazione degna di nota.

Ho sezionato in serie questi tratti di aorta, incominciando il taglio qualche millimetro al disopra del punto evidentemente alterato, e ho colorato le sezioni con l'ematossilina e l'eosina, con il carminio litico e il Weigert per le fibre elastiche, con l'ematossilina e il Van Giesen.

Su di alcune sezioni ho praticato la reazione del ferro-cianuro di potassio e del solfuro di ammonio e ciò per riconoscere la natura del pigmento: la reazione fu evidentissima per punti limitati dell'avventizia.

Le lesioni trovate sono a carico della media dell'avventizia e dell'intima. Nella media si nota una diminuzione dello spessore data dalla scomparsa delle fibre muscolari liscie e di quelle elastiche: in tutto lo spessore di esse si vede un' abbondante neoformazione connettivale disposta a focolai principali, da cui partono prolungamenti e che occupa il posto degli elementi propri della media scomparsi. Tra queste masse connettivali neoformate, quà e là si trovano interposti residui di fibre muscolari alcune delle quali ancora ben riconoscibili, altre in via di degenerazione, e tra esse corrono ancora fibre elastiche, ma spezzate e sconvolte nella primitiva e costante direzione e tornando a scomparire di nuovo alla periferia delle formazioni connettivali. Questa abbondante proliferazione connettivale si continua direttamente con una più avanzata che sostituisce l'avventizia: la tunica esterna non è quasi più riconoscibile in questi punti, perchè al suo posto si trova una vastissima produzione connettivale a fasci disposti in varia direzione e costituenti quelle specie di prominenze che emergevano dalla parete anteriore dell'aorta, verso l'esterno. Tra un fascio e l'altro, irraggiantesi in varie direzioni, si trova una discreta infiltrazione emorragica e finalmente nel centro di questa formazione, si trova una certa quantità di pigmento che da la reazione del ferro, disposto in blocchi, alcuni dei quali di mediocre grandezza e circondati da grandi cellule con grosso nucleo rotondo: alcune di esse sono cariche di granuli di pigmento.

Nell'intima si ritrova pure una formazione connettivale accennata in alcuni punti, accentuata in altri: ha sede immediatamente al disopra dell' elastica interna ed in mezzo al connettivo giovane decorrono esili fibrille elastiche. Questa proliferazione dell'intima è caratteristica e molto evidente specialmente in alcune sezioni in cui il processo è più avanzato e dove ha raggiunto uno spessore considerevole.

Nei tagli portati al disopra del punto leso ed in cui la parete macroscopicamente non mostra di essere per nulla alterata, le lesioni istologiche sono scarse e poco profonde a carico sopratutto delle fibro-cellule muscolari liscie, che sono in via di degenerazione; in alcuni punti con nucleo ancora visibile,

in altri senza nucleo costituenti piccole masse senza struttura e mal colorate. Le fibre elastiche non sono evidentemente alterate, solo in qualche raro punto decorrono più rettilinee ma non si ritrovano mai dentro i focolai degenerativi. Oltre le lesioni che ho brevemente descritto non ho trovato altro di notevole.

Queste ricerche sui cani, servendomi però di animali adulti e quelle della somministrazione di paraganglina per via gastrica, mi proponevo di riprendere quando mi giunse il lavoro del D'Amato che afferma di aver ottenuto lesioni aortiche in conigli trattati per via gastrica e con una quantità di paraganglina non molto diversa da quella adoperata da me.

***

Praticando le iniezioni nei conigli adulti del peso vario tra i 1800 e 2500 grammi, un fatto che alle prime iniezioni mi colpì, fu la minore tolleranza che questi, rispetto agli animali giovani della stessa specie, hanno verso gli estratti capsulari. Infatti, essendo riuscito nei conigli giovani ad iniettare dentro le vene perfino 10 goccie di paraganglina, senza che l'animale mostrasse altro segno all'infuori d'una leggera dispnea che durava qualche minuto, nel riprendere le esperienze, il primo giorno ebbi uccisi di seguito tre animali ai quali avevo iniettato nelle vene 10 goccie di paraganglina. Appena l'animale era liberato mostrava una paresi del treno posteriore, per cui incapace a reggersi sulle quattro zampe, poggiava al suolo con quelle anteriori solo, ed in seguito adagiavasi anche con queste, disponendosi lungo disteso, con l'addome al suolo e compiendo atti respiratori brevi e affrettati. Dopo qualche minuto il tipo del respiro cambiava divenendo raro e profondo, l'animale respirava a bocca aperta, finchè in poco tempo con una scossa generale si abbatteva. L'autopsia dimostrò che la morte avveniva per edema polmonare acuto.

Ridussi allora il numero delle goccie di paraganglina a 6 e con questa quantità continuai: tutti i conigli mostrarono di sopportare mediocremente questa dose, perchè avevano paresi del treno posteriore e dispnea intensa che durava qualche minuto, ma dopo poco riprendevano e le condizioni ritornavano al normale.

Con 9 conigli così trattati, e per via sottocutanea, e sacrificati dopo un minimo di 10 iniezioni praticate in 18 giorni e dopo un massimo di 24 praticate in 48 giorni, ho ottenuto una serie di aorte che vanno dalla minima alterazione alla massima (calcificazione). Devo però subito notare un fatto, che cioè gli animali anche della stessa età, e tenuti nelle stesse condizioni di ambiente e di nutrizione, non sono egualmente sensibili alla stessa quantità di adrenalina iniettata nello stesso periodo di tempo. Infatti in 2 animali della stessa età approssimativa che incominciarono le iniezioni nello stesso giorno e furono sacrificati insieme nel 48° ho riscontrato nell'uno due piccole placche calcaree nell'arco aortico, e nell'altro oltre due placche dell'arco aortico, un vastissimo aneurisma fusiforme con calcificazione che cominciava un centimetro sotto l'arco e terminava all'origine della renale di sinistra.

Un altro fatto che devo notare è che una coniglia nel periodo sperimentale si sgravò di due piccini che morirono dopo un giorno, e dei quali per ragioni indipendenti dalla mia volontà non potei fare l'autopsia. Le alterazioni aortiche che presentava questa coniglia non erano per nulla più gravi di quelle che presentava un altro animale iniettato parallelamente. Questo ho voluto riferire perchè Pic e Bonnamour esperimentarono che trattando gli animali in certe condizioni, per esempio allattamento, le alterazioni avvengono più rapidamente e con un minor numero di iniezioni di adrenalina.

Le lesioni macroscopiche che si riscontrano in queste aorte consistono dapprima in un ispessimento della parete che in quel punto diviene flaccida, corrugata e facilmente distensibile così che non è infrequente vedere questi punti costituire l'apice di un aneurisma cupoliforme. Da queste alterazioni senza punti intermedi si giunge alla calcificazione: all'esame macroscopico di aorte calcificate, sia in punti limisati a placche, sia diffusamente non c'è nulla di notevole, i punti calcificati diventano rigidi, duri, scricchiolano al taglio, appaiono di un colore bianco madreperla, e sono lucenti.

Per l'esame istologico mi sono servito di tagli colorati col carminio, con l'ematossilina e l'eosina e di altri colorati col Weigert e il carminio litico per le fibre elastiche.

Oltre che praticare tagli su punti macroscopicamente alterati, ho sezionato anche alcuni tratti in cui non era visibile alterazione, ma che però erano in vicinanza di punti evidentemente alterati. In questi punti facilmente si cominciano a riscontrare le prime alterazioni che sono a carico delle fibro-cellule muscolari e consistono in una specie di separazione di esse fibre, le quali non appaiono più intimamente connesse in modo da dare l'impressione di un tessuto compatto in cui i singoli elementi sono riconoscibili pur formando un tutto unico, ma invece quivi le fibre muscolari decorrono divise le une dalle altre, nel mentre che sono limitate da spazi vuoti. Intanto le fibre che si comportano in questo modo sono ancora discretamente colorate e la loro struttura è riconoscibile ma poco per volta non assumono più la colorazione con l'eosina, rimangono leggerissimamente soffuse dall'ematossilina, perdono il contorno ed i nuclei tendono a sparire. Non è raro vedere interposta a tratti di fibre alterate e mal colorate qualche fibra che si colora bene e il cui contorno spicca netto.

Le fibre elastiche finchè le fibro-cellule muscolari non mostrano un'alterazione evidente nella loro struttura, ma tendono semplicemente a separarsi non sembrano compartecipare al processo, ma poi anch'esse perdono il loro tipo ondulato a curve quasi parallele, decorrono rettilinee e tendono a scomparire le numerose anastomesi con sui si intrecciano tra loro.

Col progredire delle alterazioni, le fibre muscolari non sono più riconoscibili ed al loro posto si trova una sostanza amorfa grossolanamente macchiata con l'ematossilina in cui si riconosce qualche raro nucleo che presto sparisce anch'esso per lasciar posto ad un focolaio riempito da una sostanza omogenea, amorfa, lucente, vitrea. Questa degenerazione ialina delle fibre

muscolari, è meglio visibile con le sezioni colorate col carminio che non colora affatto la massa. Le fibre elastiche intanto a mano a mano si dividono per il lungo quasi in tante fibrille, si spezzettano trasversalmente ed infine scompaiono nel centro del focolaio: quelle sane si arrestano bruscamente alla periferia di esso.

Se l'alterazione si spinge più in là non si osserva alcun fatto nuovo se non la comparsa nella massa ialina di sali calcarei sotto forma di piccolissimi granuli. Ad una breve distanza dal focolaio degenerativo, è possibile alcune volte osservare qualche fatto diverso da un processo regressivo ed è un aumento del tessuto elastico ed un aumento di spessore della media che appare stivata di elementi connettivali giovani.

Non ho mai riscontrato modificazioni spiccate dell'intima ma solo una leggiera proliferazione connettivale in qualche punto limitatissimo, sicchè in questo non sono d'accordo con le recentissime ricerche del Papadia, il quale avrebbe trovato che l'intima è sede di un processo neoformativo intenso, che si manifesterebbe anche prima delle alterazioni della tunica media, con formazione di fibro-cellule muscolari e fibre elastiche. Lo stesso autore avrebbe trovato poi che oltre alle descritte lesioni dell'intima si trova anche un processo di periarterite: non ho mai nei conigli trovato nulla di simile.

***

Un fatto importante che emerge dalle mie ricerche, mi pare sia quello che dimostra come negli animali giovani, le iniezioni di estratti di capsule surrenali non producano le alterazioni che in modo costante furono da me ottenute negli animali adulti. Questo stesso fatto osservato anche da Pic e Bonnamour fu messo in dubbio ultimamente dal Papadia, il quale afferma che se gli autori suddetti ebbero risultati negativi con piccoli conigli, devesi attribuire alla troppo piccola quantità di adrenalina iniettata. Questa asserzione del Papadia a me sembra alquanto imprecisa, perchè i fatti hanno dimostrato che le cose non possono essere spiegate così facilmente con una semplice questione di quantità. Infatti io nei conigli giovani ho iniettato una quantità di paraganglina (molto più attiva dell'adrenalina) due volte maggiore di quella che poi usai per i conigli adulti e nei quali ottenni *risultati costanti*. Questo fatto mi suggerisce anche una considerazione su quanto alcuni esperimentatori affermarono e cioè che la quantità di adrenalina sufficiente a produrre le stesse alterazioni aortiche varia da animale ad animale. Come già dissi tra animale ed animale cui sia stata iniettata una stessa quantità di estratto capsulare vi può essere una differenza nella profondità della lesione, ma non mi pare possano spiegarsi con questa differenza di vulnerabilità certi casi così manifesti come quelli del coniglio n. 1 del D'Amato e Faggella, il quale pur avendo ricevuto per iniezioni una dose di adrenalina superiore a quella che solitamente produce lesione, non mostrava all'autopsia che un leggiero ingiallimento dell'aorta. Non potrebbe in questo caso ed in altri trat-

tarsi invece di un coniglio giovane che ha resistito al comune trattamento? Questa mia argomentazione potrà parere plausibile se si osservi che mentre il D'Amato e Faggella ci dànno il peso esatto di ogni animale sottoposto ad esperimento, tralasciarono di riportare il peso di questo coniglio.

Un certo appoggio alla spiegazione dei risultati negativi ottenuti nei conigli giovani, mi pare possa trovarsi nelle ricerche di Pic e Bonnamour e Lortat, Jacot e Sabaréanu. Pic e Bonnamour videro che le lesioni aortiche si producono più rapidamente e con minore impiego di materiale negli animali tubercolizzati e in quelli che si trovano nel periodo di allattamento, e ne concludono che tutte le cause che possono abbassare l'indice di resistenza organica costituiscono elementi favorevoli per la determinazione dell'ateroma sperimentale. Ora poichè negli elementi giovani la resistenza deve essere massima, qual meraviglia che i conigli giovani sopportino senza notevole alterazione, le iniezioni di estratto di capsule surrenali, che quelli adulti non tollerano?

L'altro fatto messo in rilievo da Lortat, Jacob e Sabaréanu è quello dell'importanza che hanno nella produzione delle note lesioni, alcune altre glandole per le quali è ammessa da tutti una secrezione interna (tiroide) e di altre per le quali si discute se la abbiano o no (testicoli). Gli autori citati, in una serie di ricerche, trovarono che la tiroidectomia impedisce la comparsa dell'ateroma per iniezioni di adrenalina e concludono che se questa ha un'azione specifica, essa non possa esplicarsi che in presenza delle tiroidi. In altra serie di ricerche trovarono che l'orchiectomia favorisce (con animale di controllo) la comparsa dell'ateroma, il che equivale a dire che la presenza dei testicoli aumenta la resistenza dei conigli verso l'azione degli estratti capsulari. Le considerazioni che queste ed altre ricerche potrebbero far nascere, porterebbero troppo lontano, ma quello che voglio qui far risaltare, è l'aumento di resistenza che porta verso l'estratto capsulare la presenza della secrezione testicolare. Se è vero che questa secrezione testicolare è attivissima nella giovane età quando tra le altre cose determinerebbe la comparsa dei caratteri sessuali secondari e se è vero che essa con l'età diminuirebbe fino a scomparire quando i caratteri sessuali secondari sia psichici che somatici si attenuano; se tutto ciò è vero, si potrebbe supporre che nei giovani animali non si producono lesioni aortiche appunto perchè la secrezione testicolare in essi abbondante determina un aumento di resistenza all'azione della paraganglina, mentre le lesioni si producono sempre negli adulti nei quali la secrezione è minore. Questa ipotesi si fonde e si completa con l'altra già detta.

*
* *

Le lesioni provocate dagli estratti di capsule surrenali nei conigli e quelle riscontrate nel cane, pure presentando qualche diversità nell'andamento del processo sono sostanzialmente le stesse ed è perciò che, se bene abbia riferite queste ultime con una certa riserva avendole riscontrate in un solo animale da esperimento, sono propenso ad ammettere che siano dovute anche esse alla

paraganglina. Nel cane come nei conigli il fatto primitivo su cui si svolge tutta la caratteristica alterazione è la necrobiosi ialina delle fibro-cellule muscolari liscie della tunica media: e che questo sia il primo fatto è dimostrato dall'esame dei punti dell'arteria in cui non si trova alterazione macroscopica ma una sola lesione istologica riconoscibile e questa nel senso già detto a carico delle fibro-cellule muscolari. Le modificazioni dell'intima non si trovano sempre e sono sempre di piccolo grado, solo nel cane sono più accentuate: questo fatto deve essere spiegato come un tentativo di compenso secondario alla lesione della media e non un fatto iniziale dell'alterazione. Il Thoma infatti partendo da un punto di vista generale in base a ricerche sistematiche sue e dei suoi scolari, dimostra che ogni qualvolta venga a diminuire la quantità di sangue che attraversa un vaso, allora dall'intima si origina una proliferazine connettivale che cerca di ristabilire l'equilibrio tra calibro vasale e massa sanguigna: questa proliferazione può anche chiudere un vaso che non deve più funzionare come avviene per il dotto di Botallo. Questo modo di vedere è stato dimostrato, in altro ordine d'idee, dal Fichera nel suo lavoro sul circolo collaterale.

Se si spiega la proliferazione dell'intima come un compenso, si spiega anche perchè in alcuni punti si trovi più sviluppata, in altri meno, perchè è in rapporto con il grado di diminuzione di elasticità della tunica media e quindi con lo sfiancamento che il vaso subisce e il conseguente aumento di calibro.

L'abbondante produzione connettivale che si ritrova nell'avventizia dell'aorta del cane, devesi intendere come un processo di reazione cellulare: infatti è logico ammettere come il processo necrobiotico che ha distrutto tutta la media, possa costituire uno stimolo efficace alla reazione connettivale dell'avventizia. Anche quella leggiera proliferazione connettivale, che in qualche punto della tunica media dei conigli si riscontra, costituisce un fenomeno reattivo e non un fatto specifico perchè lo si ritrova sempre, quando è dimostrabile, nelle vicinanze del punto necrotico e non nel punto leso: a conferma di questo stanno le osservazioni del Torri che uccidendo i suoi conigli dopo parecchi giorni dall'ultima iniezione quando l'azione della adrenalina era cessata, trovava estesi focolai connettivali diffusi in tutta l'aorta.

Per l'interpretazione del meccanismo per il quale gli estratti di capsule surrenali esercitano la loro azione vulnerante sulle arterie, le cose non possono definirsi facilmente e se non si può ammettere senza discussione la ipotesi dell'ipertensione sostenuta da Josué non le si può tuttavia negare un valore, e ciò perchè i reperti sperimentali non sono concordi e su di essi bisogna fare alcune riserve. Vi sono infatti le esperienze Adami e Roy, i quali non ottennero mai lesioni vasali con l'elevare sperimentalmente la pressione aortica che potrebbero portare un valido argomento contro coloro che sostengono l'importanza della ipertensione arteriosa, ma su queste esperienze si potrebbero fare molte obiezioni circa la proprietà dei mezzi di cui gli autori si sono serviti e perciò non possono costituire una prova decisiva. Altri autori infine si proposero di iniettare delle sostanze che elevano la pressione per vedere se si

ottengono le stesse alterazioni aortiche, e così abbiamo in campo diverso Pic e Bonnamour che iniettando l'estratto acquoso di rene non ottengono mai lesioni aortiche, e Fischer che iniettando nelle vene la digale ha ottenuto aneurismi aortici.

Di maggiore importanza per coloro che negano il fattore dell' ipertensione potrebbero essere le esperienze di Braun che iniettava contemporaneamente all'adrenalina una sostanza ipotensiva, e pure otteneva le note lesioni aortiche, se contro di esse non si elevassero molte obiezioni da prima sulla possibilità di poter titolare le due soluzioni in modo che unite diano per risultato un'azione nulla sulla pressione arteriosa e da ultimo ricordando le esperienze di Gottlieb il quale ha dimostrato che anche abbassando fortemente con farmaci la pressione arteriosa, la successiva iniezione endovenosa di estratto di capsule surrenali, dà una forte elevazione di pressione.

L'esperienza di quasi tutti i farmacologi e del D'amato i quali negano che l' iniezione sottocutanea di adrenalina elevi la pressione, e la conoscenza delle lesioni aortiche prodotte con l'iniezione sottocutanea di estratti capsulari, parrebbero dover risolvere la questione, ma contro il reperto di questi, stanno le osservazioni di Battelli e Forlanini e di Metzer e Auer che videro all'iniezione sottocutanea di estratti capsulari, seguire una elevazione di pressione. Se anche poi non vogliasi a queste ultime osservazioni in opposizione con il reperto di tutti gli altri, attribuire un valore di certezza, pure non possono passare inosservate a chi studia l' argomento e d'altro canto si potrebbe poi ritorcere contro coloro che sostengono che gli estratti capsulari iniettati sottocutaneamente non elevano la pressione, le stesse considerazioni fatte da alcuni per spiegare la ragione di questo comportamento.

Infatti mentre alcuni sostengono che per processi varii, l'adrenalina iniettata sottocutaneamente o nei muscoli venga distrutta in sito e perciò non possa esercitare la sua azione generale sulla pressione sanguigna, il Patta riferisce che persino dopo due ore dalla iniezione intra-muscolare facendo un estratto della porzione di muscolo in cui aveva deposta l'adrenalina e iniettando questo in altro animale si determina una elevazione di pressione arteriosa con la curva propria dell'adrenalina. Da queste esperienze il Patta conclude che l'adrenalina non viene distrutta, ma semplicemente non assorbita per la energica vaso-costrizione che determina nel luogo di iniezione. Non posso con esso ammettere che l'assorbimento non avvenga, perchè il fatto che l'adrenalina anche in questo caso produce le alternazioni aortiche, dimostra che l'assorbimento debba avvenire, sebbene possa avvenire in un tempo lunghissimo. Non sarà possibile perciò determinare l'azione che in questi casi l'adrenalina spiega sulla pressione arteriosa, perchè chi voglia rilevare il tracciato della pressione carotidea dopo una iniezione sottocutanea di adrenalina si trova o nella condizione del D'Amato che protraendo la osservazione per 40 minuti non rilevava nessun aumento di pressione (e ciò era prevedibile potendosi ancora dopo due ore ritrovare l' adrenalina nel luogo stesso dove era stata iniettata) o si espone a continuare l' esame per tempi lunghissimi,

ed allora o l'animale che ha la carotide innestata al manometro verrebbe a mancare o qualche piccolo coagulo disturberebbe le misurazioni esatte. Si sa anche poi come in animali, specialmente i conigli, sottoposti a certe condizioni protratte di esperimento possa variamente comportarsi la pressione carotidea.

Per queste brevi considerazioni ed altre che ne potrebbero derivare, mi pare di dover affermare come non risultando dimostrato che le iniezioni sottocutanee di estratti capsulari non elevano la pressione arteriosa non possa dirsi risoluta la questione che cerca di stabilire l'importanza che deve avere l'ipertensione nel determinare le note lesioni aortiche.

L'altra ipotesi (Lissauer) che l'adrenalina determinando una costrizione dei *vasa-vasorum* porti una diminuzione dell'afflusso nutritizio alla media che perciò si necroserebbe, può suscitare le stesse obiezioni che si muovono contro l'analoga ipotesi emessa dal Martin per l'interpretazione dell'arterio-sclerosi umana.

Bisognerebbe poi spiegare questa vaso costrizione limitata ai soli *vasa-vasorum* o se si voglia ammettere che tutti i piccoli vasi risentano dell'azione vaso costrittrice, bisognerebbe spiegare perchè l'iniezione sottocutanea di adrenalina pur determinando questa estesa vaso costrizione, non elevi affatto, come sostengono alcuni, la pressione carotidea. Come si vede questa ipotesi riconduce indirettamente a quella della ipertensione, e noi ci troviamo di fronte alle stesse difficoltà.

Poichè anche questa ipotesi non pare accettabile in modo assoluto, non rimane che ammettere col D'Amato che gli estratti di capsule surrenali esercitano un'azione elettiva tossica sulle fibro-cellule muscolari liscie della tunica media, tenendo però sempre presente l'importanza che nel determinare questi fatti può avere l'ipertensione vasale.

Concludendo si può affermare:

1) le iniezioni endovenose e sottocutanee di paraganglina provocano alterazioni vasali caratterizzate da necrobiosi ialina delle fibro-cellule muscolari della media e atrofia delle fibre elastiche: a questa lesione primitiva può aggiungersi una proliferazione connettivale dell'intima e in qualche caso reazione dell'avventizia;

2) le stesse alterazioni si possono provocare probabilmente anche in animali di specie diversa dal coniglio;

3) negli animali giovani non si provocano lesioni arteriose nelle stesse condizioni sperimentali;

4) l'alterazione ottenuta sperimentalmente è diversa dall'arterio-sclerosi umana;

5) il processo è dovuto ad un'azione tossica della paraganglina.

BIBLIOGRAFIA.

1. ADAMY e ROY. Assoc. méd. britannique de Glascow, 1888 agosto (citato da Huchard).
2. BADUEL. *Sull'azione dell'adrenalina e dell'estratto fresco di capsule surrenali sui vasi e sul cuore.* Riv. critic. di Clin. med. n. 17, 1905.
3. BAYLAC et ALBARRÈDE. *Recherches expérimentales sur l'athérome de l'aorte consécutif à l'action de l'adrénaline.* C. R. de la Soc. de biol. n. 24, 12 dicem. 1904.
4. BATTELLI. *Toxicité de l'adrenaline en injections intraveneuses.* C. R. de la Soc. de biologie, 1902.
5. ID. *Transformation de l'adrénaline dans l'organisme.* C. R. de la Soc. de biologie, 1902.
6. BORUTTAU. Pflüger's Arch. für die gesammte Physiologie, Bd. LXXVIII.
7. BRAUN. *Zur Frage der Arteriosklerose nach intravenöser Adrenalinzufuhr.* Wien. medic Gesellschaft, e Munch. medic. Wochenschr., n. 11, 1905.
8. CARNOT et JOSSERAND. *Differenza di azione dell' adrenalina sulla pressione arteriosa secondo le vie di penetrazione.* C. R. Soc. biol., 1902.
9. CONTI e CURTI. *Potere ipertensivo degli estratti di capsule surrenali dell'uomo ed in alcune forme morbose.* Gazz. Osp. e Clin., n. 12, 1906.
10. D'AMATO e FAGGELLA. *Della natura e del significato delle lesioni aortiche prodotte dagli estratti surrenali.* Giorn. Intern. delle Scienze med. Anno XXVII, 1905.
11. D'AMATO. *Sulle alterazioni prodotte dagli estratti di capsule surrenali nei vasi sanguigni ed in altri organi.* Giorn. Intern. delle Soc. Med. Anno XXVII, 1905.
12. ELLIOTT. *The action of adrenalin.* The Journal of Physiologie, vol. XXXII, n. 5-6. 1905.
13. ERB, junior. XXI Congrès Allemand de médecine interne tenu à Leipzig du 18 au 21 avril 1904. Sem. médic., p. 132, 1904.
14. FISCHER. Münch médic. Wochenschr, n. 1, 1905.
15. ID. *Die experimentelle Erzeugung von Aneurysmen.* Deutsche med. Wochenschr. 26 ott. 1905.
16. FORLANINI. *Note di terapia sul rene succenturiato.* Pubblic. della Clin. prop., Torino, 1898.
17. FUERTH. Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. XXIII, XXVI, XXIX.
18. GERHARDT. *Ueber die Wirkungsweise der blutdrucksteigernden Substanz der Nebennieren.* Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak., Bd. 44, 1900, S. 162.
19. GOTTLIEB. *Ueber die Wirkung der Nebennierenextracte auf Herz und Blutdruck.* Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak. Bd. S. 8, H. 1-2, 1897
20. JOSUÉ. *Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines.* C. R. de la Soc. de biol. 1903, 14 nov. e La Presse m. d. 18 nov. 1903.
21. ID. *Athérome artériel et artério-schlérose.* La Presse m. d., 4 mai 1904.
22. JOSSERAND. *Contribution a l'étude phisiologique de l'adrénaline.* These de Paris, 1904.
23. LESAGE. *Toxicité de l'adrénaline en injections intraveneuses par la schien.* C. R. de la Soc. de biol., 1902.
24. LISSAUER. *Expérimentelle Arterienerkrankungen beim Kaninchen.* Berlin. Klin. Wochenschr., 29 mai 1905.
25. LOEPER. C. R. de la Soc. biol, 21 novembre 1905.
26. ID. Tribune med. 1903.
27. LORTAT, JACOB ET SABARÉANU. *Pathogenie de l'athérome arteriel et tiroïdectomie.* C. R. de la Soc. de biol., 19 novembre 1904.
28. ID. *Du rôle de la castration dans la production de l'athérome expérimental.* C. R. de la Soc. de biol., 1 avril 1905.
29. METZER und AUER. *Uerber die Resorptions aus den Muskeln.* Zentralblatt f. Phisiologie, 1905, n. 225.
30. OLIVER and SCHAFER. Journ. of Phisiologie 1894.
31. PAPADIA. *Arteriosclerosi da adrenalina.* Riv. Patol. nerv. e mentale. Vol. XI, fasc. 5 marzo 1906.
32. PIC et BONNAMOUR. *Contribution à l'étude du determinisme de l'athérome aortique expérimental.* C. R. de la Soc. de biol., 4 febr. 1905.
33. PATTA. *Osservazioni intorno alle iniezioni ipodermiche ed intramuscolari di adrenalina.* Arch. di farmacol. e scienze affini. Vol. IV, pag. 329.
34. RZENTKOWSKI. *Atheromatosis aortae bei Kaninchen nach intravenösen Adrenaliniinjectionem.* Berlin. Klin. Wochenschr. n. 31, 5, 380-1904.
35. SCHRÖTTER. *Erkrankungen der Gefässe,* da Nothnagel Specielle Pathologie und Therapie.
36. STURLI. *Altérations de l'aorte dues à l'adrénaline.* Soc. de medic. de Vienne. Sem. médic., 15 mars 1905.
37. TORRI. *Intorno alle lesioni pseudo-ateromatose in seguito alle iniezioni di adrenalina.* Lo sperimentale, pag. 655.
38. VASSALE. Società medico-chirurgica di Modena, 13 febbr. 1903 e 18 febbr. 1905.
39. FICHERA. *Sul circolo collaterale.* Lo sperimentale, 1905.

V.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. E. MARCHIAFAVA

Alterazioni anatomo-patologiche del sistema nervoso nell'avvelenamento sperimentale cronico da piombo

per il dott. GIOVANNI CATALANO.

Le ricerche sperimentali per stabilire quali sono le alterazioni anatomiche dei vari organi nell'avvelenamento cronico da piombo furono iniziate di Mitscherlich nel 1836, e proseguite con maggior dettaglio da Ollivier, Cornil, Lepidi-Chiodi, Raimondi, Meyer, Hoffa, Coen e d'Aiutolo. Tutti questi sperimentatori non si curarono però di vedere le alterazioni del sistema nervoso, ma quelle degli altri organi sulle quali ormai non esistono dubbi di sorta.

Alterazioni del sistema nervoso furono riscontrate da Renaut, Ceni ed altri nel cervello degli individui morti per saturnismo cronico; da Monakow, Oeller, Queusel, Oppenheim nella sostanza grigia delle corna anteriori del midollo, da Lauceraux, Gombault, Tiburtius, Dejerine e Klumpke, Eichhorst, ecc., nei nervi periferici.

Furono anche fatti esperimenti sugli animali allo scopo di vedere quali sono le alterazioni costanti del sistema nervoso nell'avvelenamento cronico da piombo. Da tutti gli esperimenti eseguiti su vari animali da Meyer, Heubel, Muson, Kast, Bresler, Stieglitz, Popow, Gombault, Nissl, Schaeffer, Lugaro, Jores, Fasoli, esperimenti che io accenno soltanto per brevità, si ebbero risultati incerti e spesso contraddittori. Nella maggior parte dei casi gli animali da esperimento presentavano atrofia dei muscoli, debolezza degli arti posteriori, tremori, accessi eclamptici ed epilettiformi.

Le alterazioni del sistema nervoso riscontrate in queste esperienze più comunemente sono a carico delle cellule delle corna anteriori del midollo, alterazioni la cui natura è varia a seconda degli sperimentatori. Le rare alterazioni delle cellule della corteccia cerebrale e cerebellare (Nissl, Schaeffer, Jacottet, Lugaro), dei nervi periferici (Gombault, Prevost e Binet) e dei gangli dell'intestino (Heubel) non furono osservate dalla maggior parte degli sperimentatori.

In mezzo a queste incertezze per le svariate alterazioni trovate nel sistema nervoso centrale e periferico, la patogenesi dei sintomi nervosi nel saturnismo cronico è molto discussa, ed esistono varie teorie in proposito.

Sappiamo che i sintomi nervosi nel saturnismo cronico entrano in tre categorie principali: encefalopatia, paralisi motrici, atrofie muscolari. L'encefa-

lopatia poi si ha sotto diverse forme che sono: la forma delirante, la convulsiva e la comatosa.

Tutti questi accidenti sono variamente spiegati dagli autori.

Richardière pensa che non tutti debbono essere riferiti alla medesima causa.

Henle crede che il piombo produce uno spasmo generale delle fibre muscolari organiche, specie dei vasi, per cui il lume delle arterie si restringe e il sangue si accumula nelle vene, le quali con la loro dilatazione esercitano una pressione sui tronchi nervosi.

Hitzig dalle stesse premesse dell' Henle trae tutt'altre conseguenze: cioè un soprariempimento delle arterie, quindi stasi nel sistema capillare, aumento delle secrezioni, diminuzione della massa totale del sangue, impoverimento del medesimo in acqua.

Heubel attribuisce quasi tutti i fenomeni del saturnismo ad alterazioni della sostanza nervosa.

Harnack spiega la colica saturnina per eccitamento dei gangli intestinali in virtù del piombo.

Remack dice che la paralisi saturnina sia di origine centrale; e Oppenheim e Renaut dicono che l' intossicazione saturnina potrebbe collocarsi tra le poliomieliti anteriori croniche.

Gusserow invece conclude per una diretta alterazione dei muscoli mediante il piombo.

Curci ammette che la colica saturnina dipenda, almeno in gran parte, senza escludere completamente il gran simpatico, da azione irritante del piombo sul vago. Inoltre egli, avendo fatto alcune ricerche per determinare se nella paralisi saturnina muoia prima l'elemento nervoso o il muscolare, ed avendo per riprova adoperata la miografia per studiare la contrazione del muscolo eccitato direttamente e per mezzo del nervo, ha concluso che la paralisi saturnina sarebbe dapprima nervosa centrale, poi nervosa periferica, indi anche muscolare. Le encefalopatie poi si dovrebbero riferire ad alterazioni del cervello per azione diretta del piombo con partecipazione consecutiva delle altre parti dell'encefalo e del midollo allungato.

Popow e Stieglitz caratterizzano il saturnismo come una malattia dell'apparato trofo-neurotico ed originatasi nei centri nervosi.

***

Da tutti questi lavori si vede come molte incertezze esistano sia nel valutare le alterazioni anatomiche riscontrate nelle diverse sezioni del sistema nervoso, sia nel giudicare l'importanza di esse e la precedenza delle une o delle altre.

Nell'intento di studiare quali sono le alterazioni che si trovano in modo costante nel sistema nervoso în seguito all'avvelenamento cronico da piombo e che potrebbero portare un po' di luce sulla patogenesi tanto discussa dei

sintomi nervosi, io mi accinsi a fare degli esperimenti sugli animali. A tal uopo scelsi come animali da esperimento i conigli ed i cani.

Un primo scoglio da sormontare era quello dî stabilire il sale di piombo da usare e più che altro la dose, e il metodo di somministrazione, poichè ogni autore, può dirsi, abbia usato una dose di un sale e un metodo diverso. Riferendomi però al lavoro di Coen e d'Aiutolo, scelsi il sale da loro usato, ossia l'acetato di piombo che essi davano alla dose giornaliera di 30 cgr. in forma pillolare ai conigli. Io cominciai a somministrare gîornalmente 25 cgr. di acetato di piombo ai conigli, mescolandolo con la crusca, 30 cgr. ai cani che non superavano i 6 kgr. e 75 cgr. ai cani che avevano un peso superiore a 6 kgr. Dopo due giorni che adoperavo questo sistema, gli animali cominciavano a rifiutare il cibo, che malmenavano, in modo che non poteva controllare la quantità del sale che introducevano realmente nello stomaco. Allora pensai di scîogliere l'acetato di piombo in acqua distillata e somministrarlo con la sonda. Negli otto conigli sottoposti all'espeeimento, dopo due giorni ne morirono tre, e dopo altri due giorni gli altri cinque; non so se per l'azîone del veleno o del freddo intenso che si ebbe nel mese di dicembre. L' autopsia di essi non fu fatta perchè ancora era poco tempo che somministravo il veleno. Dopo ciò, visto anche la difficoltà della tecnica d'introdurre la sonda nei conigli che è quasi impossibile d'immobilizzare, senza appositi apparecchi, mi decisi a continuare l'esperienze sui cani. Dopo qualche giorno mi accorsi però che la dose di acetato di piombo somministrata era grande perchè gli animali erano denutriti, poco vispi, qualcuno presentava diarrea, inappetenza, alito fetido. Allora sospesi per qualche giorno la somministrazione del veleno e poi somministrava la dose primitiva ogni 48 ore invece che ogni giorno. Si vede quindi che con questo metodo di somministrazione, il veleno agiva più prontamente che non con la somministrazione col metodo di Coen e D'Aiutolo sotto forma pillolare. Forse anche i cani reagiscono prima e più energicamente all' azione del veleno che non i conigli, in cui qualche sintoma nervoso, come l'epilessia saturnina, non è stato mai notato.

Dopo uno spazio di tempo che andava da 20 giorni a un mese, gli animali cominciavano ad avere dei veri disturbi, di cui alcuni erano quasi costanti e identici in tutti, e altri erano più accentuati in certi cani e meno in altri, come potrà rilevarsi meglio dall'andamento dell'esperienze fatte in ogni cane e che riporto più sotto.

In generale i primi disturbi erano a carico della nutrizione generale. Gli animali dimagravano di giorno in giorno, fino a ridursi ai due terzi del peso del corpo nei giorni prima della morte. Anche i disturbi intestinali non sono mai mancati negli animali, benchè siano stati di diverso grado in ciascuno di essi: avevano inappetenza e talvolta per uno o due giorni ricusavano il cibo; l'alito era fetido; frequentemente aveano diarrea; mai però hanno avuto vomito; solo dopo la somministrazione del veleno facevano un po' di bava dalla bocca.

Paresi e atrofie muscolari furono presentate in modo più evidente da

quattro cani. in due dei quali l'atrofia era così spiccata da lasciar trasparire le ossa.

Dopo un mese dell'avvelenamento generalmente gli animali cominciavano a presentare i primi disturbi eclamptici. Si può dire che gli attacchi convulsivi non erano preceduti da prodromi, se si eccettuino i disturbi generali presentati dagli animali, una dilatazione pupillare piuttosto marcata e la scarsa reazione dell'animale agli stimoli esterni. Però un'aura, sempre manifesta in tutti i casi, precedeva gli attacchi. L'animale emetteva dei gridi prolungati, camminava a passo svelto, era smanioso ed irrequieto. D'un tratto poscia cadeva a terra cogli occhi in fuori e rotati in alto, presentando convulsioni clonico-toniche. Dopo poco l'animale si rialzava ed emettendo alte grida, eseguiva rapidamente dei movimenti di rotazione e di maneggio, avendo tutto il tronco rotato dalle parte dove l'animale girava, urtando in tutto ciò che incontrava, tanto che alla fine dell'attacco presentava diverse ferite.

E' da notarsi che tutti gli animali, che presentano disturbi eclamptici, ruotavano sempre da destra a sinistra. Questo fatto, non messo in luce da alcuno, è di grande importanza sia perchè fu da me riscontrato costantemente, sia perchè può servire di base a ulteriori importanti ricerche.

Durante l'attacco faceva bava dalla bocca, non però sanguinolenta. Gli animali non emettevano urine e feci durante gli attacchi. Dopo questi però gli animali rimanevano soporosi per un tempo variabile da 15-20 minuti a qualche ora. Dopo una serie variabile di attacchi convulsivi, gli animali morivano in uno di essi. che per lo più era il più grave.

All'autopsia dei cani che si faceva subito dopo la morte, si trovò costantemente un'atrofia dell'adipe sottocutaneo e intermuscolare, nonchè dei muscoli, in cui però era meno evidente. Negli organi interni non si è mai riscontrato alcunchè di notevole, se si toglie un leggero grado di iperemia, specialmente nel cervello e nell'apparato digerente.

Una descrizione più dettagliata si può vedere ai seguenti prospetti delle esperienze eseguite in ciascun animale.

Cane I. — Maschio, mantello nero, adulto, peso gr. 4500.

A cominciare dal 17 dicembre vengono somministrati con la sonda giornalmente 50 cgr. di acetato di piombo sciolto in acqua distillata. Il 1° gennaio fu sospesa la somministrazione del veleno fino al 10 gennaio, poichè erano evidenti i fenomeni di prostrazione. Si cominciò poi a dare 50 cgr. di acetato di piombo un giorno sì e uno no.

Il 14 febbraio è morto.

In vita presentò dimagrimento notevole, prostrazione. Di tanto in tanto, specie dopo l'amministrazione del veleno, faceva bava dalla bocca; ma non ha mai avuto vomito. Ha avuto negli ultimi giorni diarrea. Il peso si è ridotto a 4200 gr. Presentò un'atrofia muscolare molto pronunciata e paresi del treno posteriore. All'autopsia nulla di anormale, se si toglie un lieve grado di iperemia in tutti gli organi.

Cane II. — Maschio, adulto, peso gr. 4600, mantello avana.

A cominciare dal 22 dicembre si cominciò a somministrare con lo stesso modo del 1° cane 50 cgr. di acetato di piombo. Dal 3 febbraio in poi la stessa

dose del veleno si somministrava un giorno sì e uno no. Il 6 febbraio è morto. Il peso del corpo si era ridotto a gr. 3500. In vita presentò : alito fetidissimo, inappetenza, prostrazione enorme, atrofia e paresi specialmente del treno posteriore. All'autopsia non si riscontrò nulla di anormale.

CANE III. — Maschio, adulto, mantello avana macchiato di nero, peso gr. 5000.

A cominciare dal 17 dicembre si cominciò a somministrare col solito metodo 50 cgr. di acetato di piombo. Dal giorno 3 gennaio la somministrazione si faceva alternativamente un giorno sì e uno no. Il giorno 11 febbraio è morto. Il peso del corpo si era ridotto a gr. 3600.

In vita presentò gli stessi fenomeni dei primi due. Questo cane però talvolta presentava delle convulsioni clonico-toniche che duravano poco e si ripetevano di rado.

All'autopsia nulla di notevole.

CANE IV. — Maschio, adulto, mantello bianco e nero, peso gr. 4500.

A cominciare dal 21 dicembre fino al 3 gennaio si somministrava 50 cgr. di acetato di piombo; dal 3 gennaio in poi la stessa dose si dava un giorno sì e uno no. Dal 15 gennaio cominciò ad avere i primi disturbi sia a carico della nutrizione e dell'apparato digerente, sia a carico della motilità. Faceva spesso bava dalla bocca, senza però vomitare, mangiava poco e presentava una paresi dell'arto posteriore sinistro.

Il 3 febbraio cominciò a presentare degli attacchi convulsivi. Questi erano preceduti da gridi ; dopo 1-2 ore l'animale cadeva per terra in preda a convulsioni clonico-toniche, faceva bava, non sanguinolenta, dalla bocca, batteva i denti. Dopo un quarto d'ora si rialzava col tronco e la testa rivolta da una parte e per terra, girava intorno con una grande rapidità e non guardava ostacoli; battendo in ciò che incontrava e cadendo per terra ad ogni urto. Erano dei movimenti di rotazione e di maneggio caratteristici. I globi oculari erano spinti in fuori.

Il 28 febbraio morì in seguito ad un attacco convulsivo. Il suo peso si era ridotto a 3900 gr.

All'autopsia nulla di notevole.

CANE V. — Maschio, adulto, mantello nero, peso 4200 gr.

Il 22 gennaio si cominciò a somministrare giornalmente 50 cgr. di acetato di piombo e dal giorno 3 gennaio si somminstrava il veleno un giorno sì e uno no.

Il 6 febbraio cominciò ad avere gli attacchi convulsivi identici al precedente e che venivano ogni 3-6 giorni. Essi furono preceduti per qualche giorno dai soliti disturbi generali e gastro-intestinali che però in questo cane furono pochissimo accentuati. Il 23 febbraio morì in preda a convulsioni. Il suo peso si era ridotto a 3500 gr.

All'autopsia nulla di notevole.

CANE VI. — Maschio, adulto, peso gr. 8000, mantello bianco con macchie nere.

Dal 17 febbraio si cominciò a somministrare cgr. 75 di acetato di piombo giornalmente. Dal 3 febbraio la somministrazione si faceva un giorno sì e uno no. Dal 20 febbraio cominciò a presentare i soliti disturbi gastro-intestinali, mentre i disturbi nutritivi tardarono a presentarsi in questo animale. Ai primi di marzo cominciò ad avere il primo attacco convulsivo che presentava i caratteri di quelli avuti dagli altri cani, ma era di una durata e di una gravità maggiore. Gli attacchi si ripetevano ogni 4-5 giorni.

Il 20 aprile è morto in preda a convulsioni. Il suo peso era ridotto a gr. 6700. All'autopsia nulla di notevole.

Cane VII. — Maschio, adulto, peso gr. 7500, mantello nero.

Dal giorno 15 febbraio si cominciò a somministrare un giorno sì e uno no cgr. 75 di acetato di piombo.

Il 18 marzo cominciò a presentare gli attacchi convulsivi identici a quelli presentati dagli altri e che si ripetevano ogni 7-10 giorni, facendosi più frequenti verso la fine.

Il 23 maggio è morto in preda a convulsioni. Il suo peso si era ridotto a gr. 6200. All'autopsia nulla di notevole.

Cane VIII. — Maschio, adulto, peso gr. 6500, mantello color marrone.

Dal giorno 20 febbraio si cominciò a somministrare cgr. 50 di acetato di piombo ogni 48 ore.

Dopo una settimana l'animale aveva inappetenza, alito fetido; era accucciato quasi sempre, e non si sollevava a chiamarlo. Il 1° aprile ebbe un attacco convulsivo dello stesso tipo di quelli avuti dagli altri. Gli attacchi si ripeterono sei volte.

Il 27 maggio è morto con un attacco più imponente. Il suo peso si era ridotto a gr. 5400. All'autopsia non si trovò nulla di notevole.

Del sistema nervoso degli animali in esperimento ho assoggettato all'esame microscopico la corteccia cerebrale, il tronco cerebrale, e specie peduncoli e bulbo, il cervelletto, il midollo nelle sue tre parti: cervicale, dorsale e lombare, i gangli spinali, i muscoli, i nervi, i plessi nervosi dell'intestino.

Dalla corteccia cerebrale, ho sottoposto all'esame quella dell'emisfero destro e quella dell'emisfero sinistro per studiare le alterazioni che si potevano riscontrare nelle due metà e vedere se potevano spiegare il fatto che gli animali rotavano sempre dallo stesso lato. Lo stesso è stato fatto per la corteccia cerebrale.

L'autopsia degli animali venne eseguita il più presto possibile dopo la morte, mai oltre le 12 ore, quando la morte avveniva durante la notte; i pezzi venivano fissati in alcool e in soluzione di sublimato in soluzione fisiologica di cloruro di sodio: i nervi periferici vennero fissati anche in liquido di Müller per il metodo di Marchi. I pezzi delle altre parti del sistema nervoso, vennero inclusi in paraffina, sezionati al microtomo e colorati con ematossilina ed eosina, e col metodo di Nissl, sia con la soluzione ordinaria di bleu di metilene, sia con la soluzione di bleu policroma di Unna.

Nella descrizione delle alterazioni istologiche riscontrate nelle varie parti del sistema nervoso, raggrupperò le alterazioni riscontrate in tutta la serie degli animali di esperimento, sebbene, come farò rilevare in seguito, non si presentassero tutte costantemente e con eguale intensità nei singoli animali. I risultati delle mie ricerche isto-patologiche sul sistema nervoso furono i seguenti:

Corteccia e tronco cerebrale. — Le alterazioni riscontrate in queste parti furono generalmente di grado leggiero e consistevano essenzialmente di un

certo grado di iperemia talora accompagnato da piccole emorragie puntiformi così nella sostanza bianca come nella grigia; alterazioni cromatolitiche delle cellule nervose e nell'aumento spesso considerevole, specialmente nel tronco cerebrale, dei nuclei della nevroglia. Non c'era differenza fra le alterazioni delle due metà destra e sinistra della corteccia cerebrale e cerebellare.

Midollo spinale. — Nelle varie sezioni del midollo spinale, cervicale, dorsale e lombare, riscontrai le stesse iperemie e le stesse emerragie puntiformi descritte nel cervello, in numero anche maggiore. Le alterazioni degli elementi nervosi erano di gran lunga più gravi di quelle trovate nel cervello, e colpivano specialmente la sostanza grigia, e in questa particolarmente le cellule delle corna anteriori. Queste alterazioni consistevano in un processo di cromatolisi che andava dai gradi più leggieri ai più gravi. Il tigroide si presentava ora soltanto poco distinto, ora le sue masse cromatiche apparivano fuse tra loro, e il protoplasma della cellula nervosa presentava una colorazione diffusa senza struttura distinta. In altri elementi il tigroide non era più riconoscibile nella forma caratteristica ed era trasformato in una massa di aspetto pulverulento diffuso in tutto il protoplasma cellulare. In altri elementi infine la sostanza cromatica del protoplasma nervoso non era più riconoscibile e le cellule si presentavano come piccoli grumi incolori di aspetto irregolarmente reticolato appena riconoscibile. Alle alterazioni del protoplasma si accompagnavano alterazioni regressive di vario grado del nucleo e del nucleolo che negli elementi più alterati erano completamente scomparsi. Anche nel midollo spinale come nel cervello riscontrai talora un aumento dei nuclei della nevroglia, spesso più manifesto all'intorno dell'ependima del canale centrale. Tanto nel cervello come nel midollo spinale non rinvenni mai alterazioni rilevabili nelle pareti vasali. Talora mi fu dato di rilevare un aumento del numero dei leucociti del sangue contenuto nelle sezioni trasverse o longitudinali dei vasi sangnigni.

Gangli e radici spinali. — Le alterazioni riscontrate nelle cellule nervose dei gangli spinali furono generalmente lievi e consistevano in una diminuita colorabilità del protoplasma che contava talora vacuoli di varia grandezza e in alterazioni regressive del nucleo che si presentava generalmente più povero di cromatina del normale. Più alterato degli elementi nervosi si presentava il tessuto connettivo interstiziale, il connettivo capsulare, e i tessuti pericapsulari. Il connettivo interstiziale appariva generalmente aumentato, sempre però in grado leggiero e con modica infiltrazione parvicellulare; il tessuto connettivo capsulare appariva anch'esso alquanto ispessito e presentava, come i tessuti pericapsulari, piccole chiazze di infiltrazione emorragica. Notevoli furono le alterazioni riscontrate nelle radici spinali. Mentre nei preparati colorati col metodo di Marchi non mi fu dato di riscontrare nelle fibre nervose periferiche le alterazioni caratteristiche della nevrite, nei preparati delle radici in prossimità del ganglio spinale, colorate intensamente con ematossilina ed eosina, mi fu dato di riscontrare alterazioni considerevoli dei cilindrassi. Tali alterazioni che si presentarono con una relativa costanza nei vari casi, consistevano nel

rigonfiamento ora uniforme, ora a clava, ora a limiti irregolarmente frastagliati dei cilindrassi. Nelle sezioni longitudinali delle radici si poteva scorgere distintamente la comparsa di questi rigonfiamenti lungo il decorso dei cilindrassi di aspetto normale. Accanto a questi cilindrassi alterati che apparivano più intensamente colorati, si vedevano decorrere altri numerosi cilindrassi di dimensione e di aspetto completamente normale.

Apparato nervoso intestinale. — L'accurato studio microscopico delle sezioni delle varie parti del tubo gastro-anterico, fece rilevare una serie di alterazioni a carico tanto dei gangli del plesso sottomucoso, quanto dei gangli del plesso mienterico. Tali alterazioni consistevano specialmente in una diminuzione numerica dei gangli e in alterazioni istologiche dei gangli esistenti. Tali alterazioni consistevano in un'atrofia di vario grado con cromatolisi degli elementi nervosi, che in alcuni casi apparivano così rimpiccioliti e alterati da essere appena riconoscibili, e in un aumento del tessuto connettivo interstiziale.

Conclusioni.

Riassumendo, le alterazioni da me riscontrate nel sistema nervoso degli animali sottoposti all'avvelenamento cronico da piombo colpiscono in prima linea il sistema nervoso centrale, e in questo con particolare elezione il midollo spinale nella sua sostanza grigia, e particolarmente nelle corna anteriori di questo. Questo reperto si accorda pienamente con l'opinione emessa da Oppenheim che le alterazioni del sistema nervoso nel saturnismo possono essere riportate al tipo delle poliomieliti anteriori croniche.

Devo far notare che nell'apprezzamento delle lesioni istologiche degli elementi nervosi, mi sono sempre servito del controllo reciproco dei due metodi di colorazione secondo Nissl e con l'ematossilina ed eosina, non ammettendo che quelle che risultavano come assolutamente certe coi due metodi di indagine. Le alterazioni da me riscontrate nei cilindrassi delle radici spinali, per quanto non possa sollevarsi alcun dubbio sulla loro reale esitenza, meriterebbero un'ulteriore conferma con altri metodi di colorazione elettiva dei cilindrassi. La presenza indiscutibile di queste alterazioni dei cilindrassi delle radici spinali, e la mancanza di qualsiasi alterazione a carico dei nervi periferici, mi fa essere dell'avviso del Curci, il quale ritiene che le paralisi saturnine siano dapprima nervose centrali, poi nervose periferiche, indi anche muscolari.

Le mie ricerche, puramente istologiche, e aventi il solo scopo di constatare l'esistenza nel sistema nervoso di alterazioni anatomiche, non possono che in parte servire di base alla interpretazione dei fenomeni fisio-patologici dell'avvelenamento cronico da piombo. Il più manifesto e il più impressionante fra questi, cioè l'epilessia saturnina, non trova spiegazione adeguata nelle alterazioni istologiche del sistema nervoso centrale. Le alterazioni spinali e radicolari, possono invece essere invocate a spiegare i fenomeni di paresi e di

atrofia osservati negli animali, come i fieri dolori della colica saturnina possono trovare una spiegazione nelle gravi lesioni dell'apparecchio nervoso gangliare dell'intestino.

BIBBLIOGRAFIA.

Charcot e Gambault. *Note rélative à l'étude anatomique de la néphrite saturnine expérimentale.* Archives de la physiol. normale et pathol. Paris 1881, n. 1, pag. 126.
Meyer A. *Experimentelle Studien über Bleivergiftung.*
Oppenheim. *Allgemeines und spezielles über die toxischen Erkrankungen, etc.* Berliner Klin. Wochenschr., 30 nov. 1891.
Heubel. *Patogenese und Symptome der chronischen Bleivergiftung. Experimentelle Untersuchungen.* Centralblatt f. d. med. Wissenschaft, IX Jahrg, 1871., n. 19, p. 298.
Kast. Centralblatt f. Nervenheilkunde, 1880.
Dressler. Inaugur. Diss. Freiburg. 1887.
Stieglitz. *Eine experimentelle Untersuchung ueber Bleivergiftung mit besonderer Beruksichtigung der Veranderungen am Nervensystem.* Archiv für Psychiatrie. Bd. XXIV, Heft 1, 1892.
Popow. Archiv. de Virchow, Bd. 93.
Combault. Progrès méd. 1880, n. 10. Archiv. de physiol. norm. et path. 1873.
Prevost e Binet. *Recherches expérimentales sur l'intoxication saturnine.* Revue méd. de la Suisse Romande. 11, 1889.
Nissl. Allgemeine Zeitschrift f. Psychiatrie, Bd. 48.
Schaeffer. Ungar. Archiv f. Med. 1893. II, H. 7.
Jacottet. Beiträge Ziegler. 1897. Bd. 22.
Lugaro. Riv. di patologia nervosa e mentale, vol. II, 1897.
Jores. *Ueber die pathologische Anatomie der chronischen Bleivergiftung des Kaninchens,* Beiträg. Ziegler, vol. XXXI, 1902.
Fasoli. Riforma medica diretta da G. Rummo, 1903, n. 17-18.
Richardière, V. Trattato di medicina di Charcot, Buchard e Brissaud. Vol. II, parte II. *Intossicazioni.*
Hitzig. V. Nothnagel e Rossbach. Materia medica, 1887. Napoli, pag. 662.
Gusserow. Arch. d. Virchow. Bd. 21.
Traube. Allg. med. Centralzeitung, 1861.
Riegel. V. Nothnagel e Rossbach. Materia medica e terapia. Napoli, 1887, pag. 162 e segg.
Curci. Idem.
Harnak. Idem.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
(48)

Anno XIII. Roma, agosto 1906 Vol. XIII-M. (fasc. 8).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

CLINICA MEDICA DI GENOVA
(Direttore prof. MARAGLIANO)

Ricerche sulla funzionalità epatica in alcuni avvelenamenti

Osservazioni cliniche e sperimentali

per il dottor AMERIGO BARLOCCO, Assistente.

Fra le conseguenze dell'avvelenamento per sublimato, una delle più interessanti e meno note è la *glicosuria transitoria*, che, insorta per lo più poco tempo dopo l'introduzione del veleno, può protrarsi, con diverso grado d'intensità, per parecchi giorni, senza mostrare parallelismo, nè con la entità dell'avvelenamento, nè con una particolare modalità di azione del veleno sopra determinati organi (*il rene* per esempio).

Tale glicosuria da sublimato, venne anche studiata sperimentalmente da varî autori, producendo degli avvelenamenti ora acuti ora cronici da sublimato, nei conigli ed in altri animali da esperimento.

Così la glicosuria venne data come sintoma costante negli animali avvelenati con sublimato dallo Schröder e dal Graf, mentre la maggior parte degli AA., che si occuparono di questo argomento, ammettono tale reperto *frequente* ma non *costante* (1), ed infine altri AA. ritengono che la glicosuria sia un fenomeno *raro* nel mercurialismo acuto sperimentale.

E passando dagli avvelenamenti sperimentali sullo animale, a quelli clinici, diremo subito, che sono assai scarsi nella letteratura i casi di glicosuria da attribuirsi a questa cagione.

Così per il Lewin si avrebbe assai raramente una glicosuria per avvelenamento da sublimato, e così pure il Kunkel ritiene che soltanto una minima parte degli avvelenati con sublimato presenti glucosio nelle urine. Kletzinski per il primo pubblicò osservazioni di glicosuria da sublimato nell'uomo. Questo A. osservò che, in quasi tutti i casi dove era possibile la dimostrazione chimica del sublimato nelle urine, ivi si poteva dimostrare glucosio in piccola quantità. Casi analoghi furono pubblicati dallo Saalfeld e dallo Jendrassik.

Scarsissimi invece sono nella letteratura i casi di glicosuria transitoria in individui *sani*, sottoposti all'uso medicinale del mercurio. Ch'io sappia, non esiste che il già ricordato caso del Fauconnet.

***

Per ciò che concerne la patogenesi di tali glicosurie, diverse e disparate sono le interpretazioni. Così il Lazarevic ritiene che negli avvelenamenti sperimentali la causa della glicosuria debba ricercarsi nelle emorragie puntiformi da lui riscontrate sul pavimento del IV ventricolo dei suoi animali da esperimento, e che farebbero identificare tale glicosuria con la *Stichglikusurie* del Bernard. Nessuno dei successivi sperimentatori confermò tale interpretazione. Per il Koch invece, causa di questa glicosuria sarebbe un'*alterazione della funzionalità epatica;* egli infatti osservò (2) che tutto il glicogeno era scomparso dal fegato 24 ore dopo l'avvelenamento acuto, e per ciò ammette che la glicosuria nell'avvelenamento da sublimato venga determinata dal lavaggio (Ausspülung) del glicogeno epatico. Richter (3), avendo osservato in una serie di esperienze, che piccole dosi di sublimato iniettate per via endovenosa quasi costantemente determinano una glicosuria, spesso anche prima di avere l'albuminuria, e senza che gli animali mostrino all'autopsia alcuna alterazione nei diversi organi, volle indagarne la patogenesi, ed avendo riscontrato che il contenuto del sangue in glucosio era di tre, quattro volte superiore alla norma, concorda col Koch nel ritenere che la glicosuria in tali casi non è di origine renale, ma bensì epatica, e da ascriversi per la sua patogenesi ad una serie di glicosurie studiate dal Richter in modo particolare e da lui denominate *glicosurie tossiche*, nelle quali una eventuale lesione contemporanea del rene non ha speciale importanza positiva nella produzione della mellituria, chè al contrario, sia nei diabetici presso i quali sopraggiunga una lesione renale, che in certe glicosurie sperimentali, corrispondentemente all'aggravarsi delle lesioni renali si osserva la diminuzione ed anche la scomparsa della glicosuria.

Ma vi sono anche degli avvelenamenti da altre sostanze che meritano di attirare la nostra attenzione sotto il medesimo punto di vista. Il Rosen-

baum (4) già molti anni fa osservò, negli animali avvelenati con arsenico, fosforo, stricnina, morfina e cloroformio, la completa scomparsa del glicogeno epatico già poche ore dopo l'ingestione del veleno, mentre che il glicogeno muscolare, sebbene diminuito, era ancora evidente dopo parecchi giorni.

Il Pavy (5) riuscì a produrre una glicosuria transitoria iniettando entro le vene od introducendo entro lo stomaco dell'acido fosforoso. Il Goltz, in conigli ai quali aveva somministrato acido lattico diluito, osservò spiccata glicosuria. E questi risultati trovarono conferma negli sperimenti del Richter (6), il quale riescì a provocare una glicosuria, somministrando ai cani dell'acido cloridrico per via gastrica. Ed il Naunynn prima di lui aveva già osservato tale evenienza in un cane avvelenato con acido cloridrico, ed il von Frerichs in un cane avvelenato con acido solforico.

Il Naunynn (7), praticando ricerche di controllo complessive, confermò solo raramente tale risultato, sia nell'uomo che negli animali. Secondo questo A., non avrebbe importanza la *qualità* dell'acido introdotto; mentre invece sarebbe condizione essenziale che l'acido venga copiosamente assorbito, perchè si abbia un'azione diretta dell'acido sul fegato ed il pancreas. Degno di nota è il fatto, che nelle sue ricerche sull'acido cloridrico, il Naunynn trovò che il sangue delle grandi radici portali aveva reazione spiccatamente acida.

Cartier (8), negli avvelenamenti sperimentali con *sali di uranio*, osservò costantemente glicosuria, ed all'autopsia degli animali, riscontrò considerevoli alterazioni delle cellule epatiche (necrosi).

Nei conigli trattati al medesimo modo, ma tenuti in digiuno, non potè sempre dimostrarsi glicosuria.

Venne pure dimostrata glicosuria negli avvelenamenti sperimentali e clinici con: *cloramide, cloralio, nitrobenzolo,* acido *ortonitro-fenol-proprionico, nitrito d'amile, sulfonal, etere,* ecc. (9).

Il Demant (10) studiò la questione del comportamento del glicogeno epatico e muscolare in seguito alla somministrazione di stricnina, osservando che esso, dopo 40 minuti, era già scomparso dal fegato, senza che per questo si osservasse glicosuria.

Già da molti anni sappiamo (Eulemberg, 1866) che negli avvelenamenti con ossido di carbonio, non raramente si presenta glicosuria. Il Senff (11) dimostrò sperimentalmente, che in seguito a continuate inalazioni di ossido di carbonio il fegato rimane privo di glicogeno, e si manifesta glicosuria. E se a questo medesimo animale, si fa di bel nuovo inalare dell'ossido di carbonio, non si osserva più glicosuria. Prova questa, dice l'A., che è il glicogeno epatico che viene impiegato alla produzione del glicosio urinario.

Molti anni dopo l'Ottow (12) vide che anche un avvelenamento di poca intensità e durata con questa sostanza, è capace di determinare una diminuzione del glicogeno epatico.

Il Kunkel (13) ritiene specialmente importanti nel determinare diminuzione del glicogeno epatico, quegli avvelenamenti nei quali il sangue che va al fegato è alterato per gravi alterazioni nel tratto intestinale.

Secondo il Neisser (14) generalmente più non riesce la dimostrazione microchimica del glicogeno epatico in seguito alla introduzione di *florizina, papaina, asparagina, coniferina.*

Venne pure riscontrata diminuzione del glicogeno epatico iniettando degli acidi entro le vie biliari (Pick, citato da Quincke e Hoppe-Seyler (15)). Questi AA. spiegano tale diminuzione con una diminuita capacità della cellula epatica a trattenere il glicogeno, alla quale conseguirebbe iperglicemia e glicosuria.

Ricordiamo infine le belle esperienze del Richter (16), il quale sperimentando con la diuretina e con altri composti caffeinici, riscontrò glicosuria negli animali ai quali fosse stata precedentemente somministrata notevole quantità d'idrati di carbonio, e interpretò questo fenomeno come impoverimento nel contenuto in glicogeno epatico per opera della diuretina sulla cellula epatica, consecutiva iperglicemia e glicosuria.

***

Dalle esperienze di questi vari AA. risulta pertanto concordemente, che certe sostanze, introdotte nell'organismo, determinano un'alterazione anatomica o funzionale della cellula epatica, la quale per lo appunto si rivela con la perturbata glicogenesi, che, come sappiamo dalla fisiologia, è una delle fondamentali funzioni della cellula epatica stessa.

E' noto come fra i diversi metodi proposti per la diagnostica funzionale della cellula epatica, tenne per alcuni anni il primo posto quello della *glicosuria alimentare.* Ma già prima che la ricerca sperimentale desse il tracollo definitivo a questo semplice e seducente mezzo d'indagine, la sola esperienza clinica ne aveva seriamente posto in dubbio l'attendibilità. Fra la esuberante letteratura sull'argomento, mi limiterò ad accennare di passata alla accurata statistica dello Strauss, il quale in parecchie centinaia di affezioni epatiche accertate, potè stabilire una media del solo 2 % di resultati positivi con la glicosuria alimentare, ed approssimativamente accordano con questi i risultati prima di lui ottenuti dal Wille, Naunynn, Nieprasch. Come riprova sperimentale delle sue ricerche cliniche, lo Strauss osservò che nemmeno nelle rane epatoectomizzate si aveva la glicosuria alimentare (17).

Senza dilungarci sulle esplicazioni che si dettero del fatto, nè sulla osservazione oramai accertata, che il glucosio oltrechè dal fegato, è trasformato [e depositato] in glicogeno anche dai muscoli (e probilmente dal sangue direttamente), diremo subito che il *levulosio* invece, secondo affermano concordemente tutti gli osservatori, viene assimilato e trasformato dalla cellula epatica, mostrando per questa una specie di affinità elettiva.

E della lunga serie di esperienze atte a dimostrare la verità di questa asserzione, ricordo solamente quelle classiche del Sachs (18), il quale, come è noto, osservò il fatto, che estirpando il fegato della rana, non ne conseguiva alcuna diminuzione nella tolleranza per il glucosio, galattosio e arabinosio, mentre diminuiva considerevolmente la tolleranza per il *levulosio.*

E riferendoci a quel periodo di tempo in cui ancora non era stato elaborato e dimostrato il concetto dell'affinità per così dire specifica dei varî tessuti per i varî *esosi,* doveva certamente parere strano questo comportamento anormale del levulosio, che sino allora era sempre stato ritenuto per zucchero di assai facile assimilazione, tanto da consigliarlo nel diabete mellito in sostituzione del destrosio. Ora però siamo in grado di poter conciliare quest'apparente contraddizione; ammettendo che qualora non esista una lesione epatica, la quale non esiste *necessariamente* nel diabete mellito, il diabetico può presentare un notevole grado di tolleranza per il levulosio; mentre che per converso si possono riscontrare considerevoli quantità di levulosio nell'urina del diabetico il quale presenti una contemporanea lesione epatica, quale non raramente si ha in questa malattia; e sia dopo l'introduzione artificiale di levulosio, sia con l'ordinaria alimentazione, che, come è noto, contiene del levulosio (frutta, miele, ecc.).

Ed in questo punto dirò subito, a chiarire bene i concetti, che è vero che *tutto* il levulosio introdotto viene assimilato ed elaborato dalla cellula epatica, ma non è già, per converso, che *tutto* il glicogeno deposto nel fegato provenga dal levulosio. Al contrario esso in massima parte proviene dal destrosio, ma siccome questo, oltrechè del fegato, viene trasformato in glicogeno anche dai muscoli e probabilmente anche dal sangue, ed una parte di esso (nell'organismo sano) verrebbe distrutta direttamente aumentando in via compensatoria i processi di ossidazione, soltanto lo studio del ricambio del levulosio potrà fornirci un criterio sullo stato di funzionalità della cellula epatica.

Omettendo di ricordare i numerosi ricercatori, che dopo il Sachs confermarono e svilupparono i suoi concetti, accennerò alla recente dimostrazione chimica che di essi dette il Sehrt (20), il quale dimostrò *in vitro* la glicolisi del levulosio (*levulolisi*) operata dalla polvere acetonica di fegato di vitello, mentre che la levulolisi non si aveva, trattando il levulosio con la polvere acetonica di altri organi, che però era in grado di scindere il destrosio in CO^2 ed alcool.

*
* *

D'altra parte è un concetto oramai vecchio in fisio-patologia quello che la ghiandola epatica abbia un'azione, diremo così, neutralizzante sui varî veleni: organici, vegetali e minerali, i quali però possono agire deleteriamente,

in vario grado, sulla cellula epatica medesima. Ci limiteremo ad osservare come per parecchi di questi tossici (piombo, fosforo, alcool, tossine batteriche) si sia riusciti a dare del fatto la dimostrazione istochimica.

Noi, partendo dal concetto che la prova del levulosio abbia valore per la dimostrazione (*) di anche minime alterazioni della cellula epatica, abbiamo esperito detta ricerca su parecchi individui avvelenati con *sublimato, fosforo, piombo*, che abbiamo osservati e seguiti nel decorso anno scolastico nella clinica medica di Genova (Vedi: Lezione di chiusura del prof. Maragliano al corso di clinica medica nell'anno 1905), praticando poi per alcuni diquesti avvelenamenti (sublimato), delle ricerche di controllo sull'animale.

E sapendo, anche per esperienza nostra, che un individuo normale assimila quantità di levulosio notevolmente superiori ai 100 grammi, noi ci siamo valsi di tale quantitativo come criterio, parendoci di non avere alcun dato per potere calcolare *in vivo* il peso anche approssimativo del fegato, tanto più che anche potessimo in qualche modo ricavare questa cifra, essa non ci direbbe nulla sul grado della funzionalità sua.

Per ciò somministravamo abitualmente nell'uomo gm. 100 di levulosio a digiuno, disciolti in abbondante veicolo acquoso (400-500 gm.), aromatizzando la soluzione con aggiunta di essenze e di qualche goccia di laudano per evitare spiacevoli complicanze di diarrea e vomito.

La ricerca del levulosio nelle urine si praticava valendoci della prova chimica (*riduzione, metodo di Selivanoff*) e di quella *polarimetrica*.

Avvelenamenti da sublimato corrosivo.

CASO I. — A... G,.., di anni 16, garzone di cucina. Nulla di ereditario in famiglia. Stette sempre bene sino all'età di 12 anni in cui sofferse di infezione tifoide. Dopo d'allora stette sempre bene.

L'infermo addì 1° febbraio 1905 inghiottì, a scopo suicida, due pastiglie di sublimato corrosivo non disciolte in acqua, essendo digiuno da circa 7 ore.

Un quarto d'ora, circa, dopo l'ingestione fu colto da vivi dolori. Si aggiunse tosto intenso bruciore al faringe e lungo l'esofago, scialorrea, sapore metallico. Trasportato all' ospedale gli venne praticata la gastro-lusi dopo circa mezz'ora dalla ingestione (previa somministrazione di una pozione albuminosa).

Il giorno 2 febbraio l'infermo passò in clinica, presentando i seguenti fatti:

Sensorio integro. Lingua notevolmente impatinata. Scialorrea in grado modico. Sapore metallico in bocca. Senso di bruciore ed arrossamento in faringe. Urina normale per quantità e qualità.

(*) Vedi i lavori del CHAJES, DE-ROSSI, FERRANINI, REBAUDI, PITTARELLI, *Sulla levulosuria alimentare*.

Il giorno medesimo viene praticata in questo infermo la prova del levulosio, con reperto negativo, e così dopo due giorni.

Continuando il G... a migliorare dei lievi fatti presentati, viene dimesso completamente guarito dopo pochi giorni, nè si praticano su di lui ulteriori ricerche.

CASO II. — A... B..., di anni 19, commesso.

Il B... è un epilettico ed è appunto per scoramento prodotto da tale malattia che il B... attentò ai suoi giorni.

Il 13 marzo 1904, alle ore 21 3/4, dopo 3 ore dal pasto, l'infermo ingoiò 5 pastiglie di sublimato, sciolte in ½ bicchiere di acqua calda. Poco dopo venne colto da vomito e perdita della coscienza.

Ricoverato all'ospedale alle ore 23, gli venne praticata la lavatura gastrica con acqua albuminosa. Successivamente ebbe vomito, diarrea e fatti nervosi imponenti.

Il giorno successivo, alle ore 10, passa in clinica in condizioni invariate. Albumina nelle urine. Assenza di glucosio. Sono presenti tutti i sintomi di grave avvelenamento da sublimato e che stimo inutile di ricordare. La cura consiste nel salasso, seguìto da ipodermoclisi. Pozione albuminosa; iniezioni di caffeina. Dieta lattea.

Successivamente si hanno due giorni di anuria, completa, mentre le condizioni soggettive dell'infermo appaiono alquanto migliorate. Addì 17 marzo si osserva un graduale ristabilimento della permeabilità urinaria.

L'esame dell'urina dà: albumina in considerevole quantità. Glucosio assente. Cellule epiteliali renali isolate ed in gruppi, notevolmente degenerate. Scarse cellule delle vie urinarie inferiori. Frammenti poco numerosi di cilindri granulosi. Scarsi globuli bianchi.

In questo medesimo giorno vengono somministrati all'infermo i 100 gm. di levulosio. Si estrae l'urina col catetere in più riprese dopo tre, cinque, dieci ore.

Nelle prime due urine si ha con tutti i metodi la presenza di considerevoli quantità di levulosio. Assenza di glucosio (9°, 5′).

Nella notte, fra il 18 ed il 19 marzo vengono somministrati altri 100 gm. di levulosio, e nell'urina delle prime ore del mattino (estratta col catetere) non si ha la reazione del levnlosio.

L'infermo muore improvvisamente il 20 marzo, pure avendo nei giorni precedenti le sue condizioni generali subbiettive ed obbiettive dimostrato un notevole miglioramento.

Non è concessa l'autopsia.

CASO III. — V... A..., di anni 20, calderaio. Anamnesi famigliare e personale completamente negativa.

Il giorno 8 maggio 1905, essendo il V... a stomaco vuoto, ingoiò una pastiglia di sublimato corrosivo, non disciolta in veicolo acquoso. Soltanto dopo due ore si manifestarono i sintomi dell'avvelenamento; e subito dopo si praticò la gastrolusi. Il giorno dopo passò in clinica.

I fatti morbosi presentati dall'infermo durante la sua degenza in clinica furono: i sintomi di una gastrite acuta.

Bruciore al faringe. Scialorrea. Oliguria transitoria.

L'esame delle urine dette: albumina in discreta quantità. Assenze di glucosio. Scarse cellule renali e cilindri granulosi in piccola quantità.

L'infermo rimase in clinica per lo spazio di 12 giorni, continuando a presentare albuminuria, che però andava gradatamente scemando. L' infermo

esce dalla clinica per sua espressa volontà, pur continuando ad essere albuminurico.

La prova della levulosuria alimentare praticata sia due giorni dopo l'avvelenamento che sei giorni dopo, dette sempre risultato negativo.

Caso IV. — P... F..., di anni 27, commesso. Anamnesi completamente negativa.

Il G..., addì 30 maggio 1904, ingoiò, circa quattro ore dopo il pasto, una pastiglia di sublimato corrosivo disciolta in acqua. Venne praticata la lavatura gastrica 5 ore dopo.

Addì 31 maggio passò in clinica medica ove rimase sino al 9 giugno. Albuminuria scarsa ed elementi renali. Assenza di glucosio. Complessivamente si ebbero i sintomi ed il decorso di un avvelenamento lieve da sublimato.

La levulosuria alimentare praticata il 1° maggio ed altre due volte dette sempre risultato positivo (Da notare che la seconda e la terza volta si somministri una dose minore di levulosio (85 gm.)].

La glicosuria alimentare 100 gm. di glucosio) dette risultato *negativo.*

L'infermo presentò levulosuria alimentare positiva, essendo già scomparsi tutti i segni di lesione renale (3°, 1').

Avvelenamento da fosforo.

Caso unico. — C..... P....., di anni 24, meccanico. Soggetto nevropatico, ma null'altro nell'anamnesi. Il giorno 13 maggio, trovandosi in eccellenti condizioni di salute, trangugiò verso le ore 12 circa 200 capocchie di zolfanelli di cera ed una ventina circa di legno, disciolti in acqua e aceto. Notevole il fatto che due giorni prima lo stesso individuo aveva attentato ai suoi giorni ingoiando una ventina circa di capocchie di zolfanello disciolte in acqua e aceto, ma poi aveva subito vomitato il tutto.

Si può quindi calcolare che l'infermo abbia il 13 maggio introdotto gr. 0.20 di fosforo, quantità superiore alla minima mortale.

Venne praticata la lavatura gastrica con acqua + H_2O_2 circa un'ora dopo. Poscia venne somministrata della trementina ozonizzata, permanganato di K per bocca e per clistere.

L'infermo entra in clinica la sera dello stesso giorno, presentando tutti i fenomeni dell'intossicazione acuta da fosforo: lingua intensamente impatinata; alito di odore agliaceo spiccatissimo; dolenzia epigastrica, senso di stanchezza generale, anoressia. Le feci per alcuni giorni sono fosforescenti al buio. Nella urina si dimostra la presenza di fosforo.

24 ore dopo il suo ricovero in clinica si ha già spiccata levulosuria alimentare, che si mantiene tale durante tutto il suo periodo di degenza in clinica.

Le volte successive si praticò la prova con quantità minori di levulosio (*85 ed anche 75 gr.*). *Un mese dopo essendo già l'infermo completamente guarito, e da due settimane escito di clinica, venne ripetuta la prova con 80 gr. di levulosio Schering, ottenendo anche questa volta risultato spiccatamente positivo. La glicosuria alimentare si dimostrò due volte negativa.*

Avvelenamento da piombo.

Caso I. — E..... V....., di anni 24, verniciatore. Anamnesi famigliare e personale negativa. Cominciò a soffrire di coliche saturnine un anno fa, pochi mesi dopo aver intrapreso il mestiere di verniciatore. Tali coliche si ripeterono il 24 maggio 1905 epoca, in cui riparò all'ospedale, d'onde passò in clinica il 25 maggio, presentando i segni clinici del saturnismo cronico e della colica da piombo.

Addì 27 maggio (cessato il periodo di stitichezza), si somministrano gr. 100 di levulosio a digiuno senza ottenere levulosuria positiva.

Tre giorni dopo si ripete la prova somministrando 150 gr. di levulosio, ed anche questa volta con risultato completamente negativo.

Caso II. — S..... C....., di anni 51, verniciatore (esercita tale professione da soli 8 mesi).

A 17 anni sofferse di febbre malarica, per circa 17 mesi, durante i quali ebbe pure una affezione bronchiale guarita entro pochi mesi. 13 anni fa fu colpito dal vaiuolo. Attualmente presenta arteriosclerosi diffusa e tumore di milza.

E' ora la prima volta che venne colto da colica saturnina.

In questo malato si ebbe levulosuria positiva, anche con soli 80 gr. di levulosio, durante tutto il periodo di degenza in clinica. La glicosuria alimentare dette risultato negativo.

***

Come agevolmente si comprende, quest'ultimo non è certamente il *caso tipico*, che ci possa far intendere il nesso fra intossicazione da piombo e lesione epatica, poichè sono precedute diverse infezioni (di alcune delle quali esistono ancora le tracce nelle alterazioni spleniche e vasali) fra quelle che più frequentemente determinano alterazioni della cellula epatica; o quanto meno il piombo potrebbe avere trovato un parenchima epatico, se non propriamente leso, già messo in condizioni di diminuita resistenza, per opera dei veleni batterici che ripetutamente avevano avuto presa su di esso nel corso precedente della vita dell'infermo.

Il caso di avvelenamento da fosforo ci appare invece tipico e dimostrativo, ed anche più parrà tale, se nel corso ulteriore della vita del P. potremo mettere in evidenza lo svolgersi e l'organizzarsi di una più grave affezione epatica, le origini della quale andrebbero allora ricercate nelle fini e sottili alterazioni forse più funzionali che organiche, danoi messe in luce con la prova del levulosio.

Le nostre osservazioni sui casi di avvelenamento per sublimato corrosivo ci hanno dimostrato che in esso si possono constatare lesioni della cellula epatica, ed esse di fatti si constatano con una certa frequenza, senza che però noi vogliamo più oltre precisare, a causa dell'esiguo numero dei casi studiati.

Ad ogni modo ci auguriamo che tali osservazioni vengano ampliate e controllate.

***

A questo proposito, onde estendere la casuistica, ed appurare alcuni punti oscuri, specie alla via d'introduzione del veleno, abbiamo praticato alcune ricerche sperimentali di controllo sul coniglio.

Ecco la tecnica seguita.

In alcuni conigli del peso medio di 2 kg. si iniettarono quantità varie di sublimato corrosivo per via endovenosa; in altri per via sottocutanea.

Sui conigli stessi si determinava in precedenza il limite medio di assimilazione per il levulosio che si accertò in *gr. 15*. Di tutti i conigli venivano raccolte le urine ed osservate sotto il punto di vista dello zucchero e dell'albumina.

Indi ai conigli sottoposti alle iniezioni di sublimato, si introduceva nello stomaco mediante la sonda la quantità di levulosio sovra ricordata, ed eventualmente minore, esaminando poi le urine coi soliti metodi.

Conigli 1 ed 1' (peso rispett. kg. 2 e 2.400). — Si iniettano gr. 0.002 di sublimato per via endovenosa quotidianamente. Alla 5ª iniezione si nota albuminuria in entrambi gli animali. Inoltre nell'urina del n. 1' si rileva glucosio nella quantità del 0.5 ‰.

Il giorno seguente non si riscontra più glucosio.

Al 7° giorno morte del n. 1' (*). Vengono sospese le iniezioni al n. 1. Due giorni dopo essendo l'animale a digiuno vengono introdotti con la sonda *gr. 15* di levulosio.

Nelle urine successivamente raccolte si mette in evidenza levulosio in piccola quantità.

L'animale viene ucciso dopo pochi giorni, presentando un reperto anatomo-patologico poco dissimile dal n. 1'.

Conigli 2 e 2' (peso kg. 2.100 e 2.150). — Tenendo i conigli nelle medesime condizioni dei precedenti, e seguendo le medesime modalità tecniche successive, s'iniettano in entrambi gli animali per via sottocutanea 2 cgr. di sublimato corrosivo quotidianamente.

Il quarto giorno la levulosuria alimentare è positiva in entrambi gli animali. Il giorno medesimo si constata albuminuria nelle urine. La prova della levulosuria praticata dopo 12 giorni (il 4° giorno si cessò con le iniezioni di sublimato) dette ancora resultato positivo.

Spontaneamente l'urina si mantenne sempre priva di glucosio.

(*) *Autopsia:* intensa congestione renale e viscerale, emorragie puntiformi nel cervello.

* * *

Come si è visto, contrariamente ai resultati di alcuni autorevoli AA. (Richter, ecc.), in uno solo dei conigli da noi trattati con sublimato corrosivo si ebbe glicosuria spontanea transitoria. Onde spiegare l'apparente contraddizione io ritengo, in via d'ipotesi, che tanto nel coniglio da me trattato, come in quelli nei quali i diversi AA. constatarono costantemente glicosuria in seguito all'avvelenamento con sublimato, si avesse un'abbondante deposizione di glicogeno nel fegato e negli altri organi dove questa sostanza abitualmente si accumula. Sotto l'azione del sublimato il glicogeno epatico verrebbe, mi si permetta l'espressione, come *spremuto* fuori della cellula epatica, determinando glicemia. I muscoli poi rifiuterebbero di accumulare nuove quantità di glicogeno, essendone già sovraccarichi, ed in tal modo si spiegherebbe la glicosuria che appunto in base alla ipotesi da noi formulata dovrebbe pure rivestire i caratteri della transitorietà.

Ma il fatto culminante, nelle poche esperienze da noi praticate, si è quello, che la introduzione di bicloruro di mercurio per via endovenosa e sottocutanea è capace di determinare una levulosuria alimentare, indice a sua volta di lesione della cellula epatica. E l'importanza teoretica e pratica di tale constatazione, non ha bisogno qui di dimostrazione.

E volendo infine trarre delle conclusioni generali, ben lungi però dall'essere assolute, visto l'esiguità dei casi clinici e sperimentali da noi studiati, diremo intanto:

1° *Che in nessuno degli avvelenamenti clinici osservati, sia acuti che cronici, si constatò mai glicosuria spontanea, ed in uno solo degli avvelenamenti sperimentali da sublimato si avverò tale eventualità.*

2° *Che negli avvelenamenti acuti da sublimato, in individui precedentemente sani, si ha con certa frequenza levulosuria alimentare positiva.*

3° *Che tale levulosuria si può constatare anche negli avvelenamenti acuti da fosforo, ed in quelli cronici da piombo.*

4° *Che detta levulosuria, da noi ritenuta espressione diretta di un'alterazione funzionale della cellula epatica, può essere transitoria o più o meno persistente, a seconda dell'entità della lesione epatica.*

5° *Che negli avvelenamenti da sublimato corrosivo, il passaggio del levulosio nell'urina non può essere messo in rapporto di causalità colle lesioni renali, poichè ad es. nel caso clinico n. II, contrariamente a ciò che dovremmo attenderci se tale fosse il caso, un giorno prima della morte, avvenuta con ogni probabilità per uremia, non si ebbe più levulosuria alimentare positiva.*

6° *Che non ha importanza nella produzione del fenomeno la particolare*

via d' introduzione del veleno e le eventuali lesioni gastro-enteriche da esso prodotte; come dimostrano le esperienze sui conigli.

7° *Che nei vari casi clinici nei quali si ebbe levulosuria alimentare positiva, non si constatò mai glicosuria alimentare.*

Genova, ottobre 1905.

BIBLIOGRAFIA.

1. Fauconnet. *Ein Fall v. Glykosurie nach medikamentöser Quecksilberverabreichung.* Münch. Med. Woch., n. 20, 1905.

2. W. Koch. *Ueber Glykogenbestimmung in der Leber nach Quecksilbervergiftungen.* Dissertation. Würzbourg, 1894.

3. P. F. Richter. *Zur Frage der Nierendiabetes.* Deutsche Med. Wochen., 1899.

4. Rosenbaum. *Untersuchungen über den Kohlenhydratbestand [des thierischen Organismus,* ecc., ecc. Dissertation. Dorpat, 1879.

5, Pavy. *Diabetes mellitus.* 1877.

6. Richter. *Künstlicher Diabetes.* Inaugural Dissertation. Marburg, 1878.

7. Naunynn. *Der Diabetes mellitus.* Nothnagel's Handbuch. VII Bd. VI Th., pag. 33 e seguenti.

8. Cartier. *Glycosurie toxique.* Steinheil. Paris, 1891.

9. Naunynn. Op. citata.

10. Demant. *Ueber den Einfluss des Strychnin u. Curare auf den Glycogengehalt der Leber u. Muskeln.* Zeitschrift f. physiol. Chemie. B. X, pag. 441.

11. Senff. *Ueber den Diabetes nach der Kohlenoxidatmung.* Dissertation. Dorpat, 1869.

12. Ottow. *Ueber den Glycogenbestand der Leber nach Kohlenoxydatergiftung.* Dissertation. Würzbourg, 1893.

13. Kunkel. *Einfluss v. Giften auf den Glycogengehalt der Leber.* Würzbourger Sitzungbericht, 1893, pag. 135.

14. Neisser. *Beiträge zur Kenntniss des Glycogens* Dissertation. Berlin, 1886.

15. Quincke u. Hoppe Seyler. *Erkrankungen der Leber.* Nothnagel's Hanbuch, ecc., pag. 34.

16. H. Richter. *Diuretica u. Glycosurie.* Deutsches Archiv für Klinische Medizin. Bd. 35, H. 5-6, 1899.

17. Per la letteratura sull'argomento vedere fra l'altro il lavoro di Rebaudi: *Levulosuria alimentare nelle malattie infettive.* La Clinica Medica Italiana.

18. H. Sachs. *Ueber die Bedeutung der Leber für die Verwerthung der verschiedenen Zuckerarten.* Zeitschrift f. Klin. Med. Bd. 38.

19. H. Sachs. *Ueber das Verhalten der Glykogenbildung ausserhalb der Leber nach Laevulose. Zufuhr.* Zeitschr. f. Klin. Medizin, Bd. 41.

20. Sehrt. *Zur Frage der Hepatogenen Laevulosurie.* Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 56, H. 5-6, pag. 509 e seguenti.

II.

OSPEDALE DI SANTO SPIRITO IN SASSIA

Sulla patogenesi dell'ittero in un caso di polmonite astenica biliosa

per il Dott. VASCO FORLÌ.

Nel 1874 il Leichtenstern, riunendo le cognizioni esistenti intorno alle polmoniti maligne, ed aggiungendovi un importante contributo personale, stabili in una pregevole monografia i caratteri principali di quelle forme anomale di polmonite che s' indicano ancora oggi sotto il nome di polmoniti asteniche o adinamiche.

Poichè casi di tal genere non cadono assai di frequente all' osservazione, io credo non sia privo d' interesse il riportare il decorso clinico ed il reperto anatomopatologico di un caso di polmonite anomala, da me recentemente osservato nella corsia del prof. Nazari.

M. M. di anni 46, pastore, da Crognalete. Entra all' ospedale il 30 maggio 1905. Nega ogni malattia degna di nota. Afferma di non avere abusato di alcool.

Dice di essere malato da tre giorni. Racconta che poco dopo essersi esposto per qualche tempo ad una violenta pioggia, fu preso da lieve brivido e da febbre non molto elevata, che ha rimesso ieri con sudore non troppo profuso. Si lagna di cefalea e di lieve dolore puntorio in corrispondenza della mammella destra. Ha tosse con espettorato nerastro. Le condizioni gravi del malato non permettono una accurata indagine anamnestica.

Esame obbiettivo (30 maggio 1905). Costituzione scheletrica regolare; colorito della pelle e delle mucose pallido; masse muscolari bene sviluppate; pannicolo adiposo piuttosto scarso. Nessuna rilevabile alterazione a carico del sistema linfatico ganglionare.

All' esame del polmone si rileva un lieve indebolimento del murmure vescicolare in corrispondenza della regione posteriore ed inferiore del torace destro; non si odono rantoli, non vi è apprezzabile modificazione di suono alla percussione. Cuore concitato; lieve soffio sistolico dolce alla punta; forte il secondo tono in corrispondenza dell' arteria polmonare. Polso ritmico, piccolo, poco teso; 80 pulsazioni al minuto. Fegato dolente, duro all' epigastrio, a bordc arrotondato. La milza si palpa appena sotto l' arcata costale. Ernia inguinale obliqua esterna sinistra. Fimosi; dall' uretra fuoriesce qualche goccia di liquido purulento. Respirazione superficiale, 32 atti respiratori al minuto.

Sensorio depresso. L' infermo risponde sottovoce e brevemente alle domande che gli vengono rivolte, talora anzi non dà alcuna risposta.

Espettorato piuttosto abbondante, nerastro, scorrevole, non aereato.

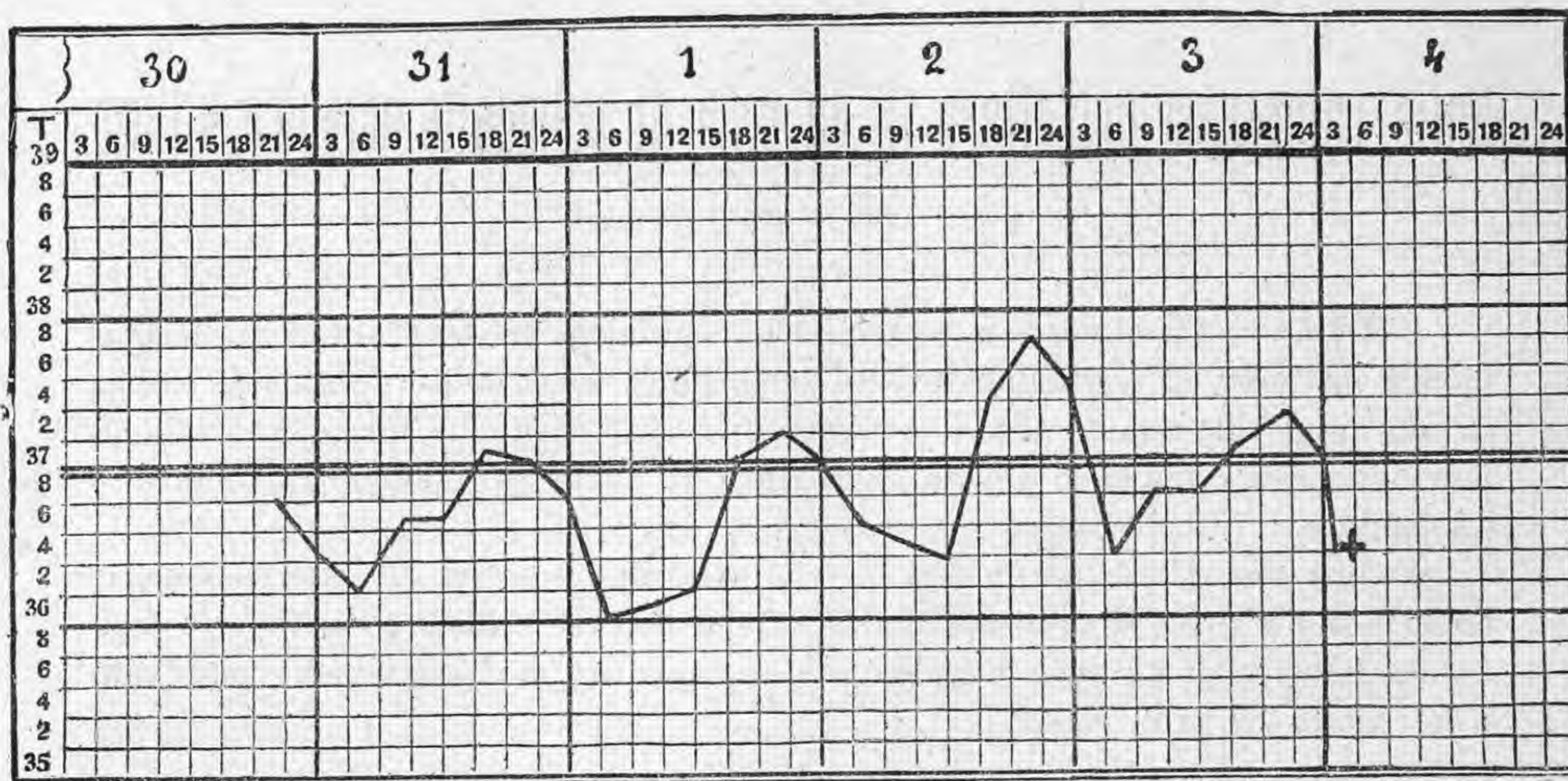
Nell' orina esiste albumina in discreta quantità e sono presenti i cloruri; nel sedimento si riscontrano scarsissimi cilindri ialini ed abbondanti corpuscoli di pus.

Feci diarroiche.

Esame del sangue negativo per la malaria; si rileva un lieve aumento dei polinucleari.

Temperatura (v. figura).

Si prescrive un grammo di infuso di digitale.

31 maggio. Condizioni locali del polmone immutate. Condizioni generali lievemente peggiorate. Ha avuto nelle 24 ore quattro scariche diarroiche. Polso 75, piccolo, qualche volta aritmico. Respiro 34.

1 giugno. All' esame del polmone si percepisce a destra, posteriormente ed in basso, un indebolimento del murmure vescicolare, più manifesto che nei giorni precedenti. Il polso permane aritmico, poco teso e si è fatto raro; 42 pulsazioni al minuto. Le mucose mostrano una tinta lievemente subitterica, anche meno manifesta nella cute. Feci diarroiche, colorate. L' orina contiene notevole quantità di albumina; cloruri piuttosto scarsi; la reazione di Gmelin e la reazione dello iodio non rivelano presenza di pigmenti biliari; nel sedimento si riscontrano cilindri ialini e granulosi e abbondanti corpuscoli di pus. Condizioni generali gravi, sensorio notevolmente depresso; il malato non risponde alle domande e non mostra neppure di comprenderle.

Si praticano iniezioni di caffeina e olio canforato.

2 giugno. Alla base del torace destro, posteriormente, la percussione fa rilevare una lieve riduzione di suono; su questa zona il fremito vocale tattile è lievemente indebolito, e l' ascoltazione fa percepire un soffio bronchiale, dolce, alto, lontano. La puntura esplorativa è negativa. Manifesto colorito itterico della cute e delle mucose. Continua la diarrea; feci colorate. Nell'orina persistono l'albumina, i cilindri, le cellule di pus; si riscontrano in poca quantità pigmenti biliari.

3 giugno. Stato generale gravissimo. Condizioni toraciche immutate. Polso piccolo, aritmico, raro (40). Ittero fortemente aumentato. L' individuo muore nella notte (7ª giornata) con sintomi di collasso.

Reperto necroscopico. — Ittero universale. Edema subaracnoidale, con colorazione itterica del liquido sieroso. Aderenze pleuriche bilaterali parziali di antica data. Epatizzazione, con numerosi infarti emorragici, dei lobi medio ed inferiore del polmone destro: al taglio di detti lobi fuoriesce dalla superficie di sezione, in quantità relativamente abbondante, un liquido scorrevole, di color cioccolata, non aereato e povero di fibrina. Dilatazione ed ipertrofia del cuore destro, con miocardite cronica fibrosa degli strati sottoendocardici. Periepatite cronica adesiva ed epatite cronica interstiziale con numerose retrazioni cicatriziali stellate

sulla superficie convessa del fegato. La cistifellia è piena di bile densa; le vie biliari sono pervie e di aspetto normale. La superficie di sezione del fegato è di colorito giallo-rabarbaro; sono distintamente riconoscibili i lobuli epatici, i quali hanno un aspetto granelloso, opaco, e sono limitati da tessuto connettivo interstiziale ispessito. La milza, leggermente aumentata di volume, mostra un ispessimento della capsula fibrosa e delle trabecole, e presenta le note del tumore cronico. I reni hanno volume pressochè normale; la sostanza corticale è alquanto aumentata; i glomeruli sono poco distinti; sulla superficie di sezione si scorgono striscioline di colorito grigio-giallastro, corrispondenti ai tubuli contorti. Esiste modica endoaortite ateromatosa. Uretrite purulenta cronica. Orchite interstiziale fibrosa cronica. Ectasia dei condotti escretori della prostata.

Esame microscopico. Polmone — Gli alveoli e gli infundiboli polmonari sono dilatati e riempiti da masse di elementi cellulari abbondanti, impigliati in uno scarso reticolo fibrinoso. La periferia degli alveoli è vuota, sicchè questi non sono riempiti completamente. Gli elementi che compongono l' essudato endoalveolare sono in massima parte elementi bianchi del sangue, in prevalenza piccoli mononucleati; ma abbondano altresì grandi cellule polinucleate, e si vedono numerosi fagociti carichi di globuli rossi.

Fra gli interstizii della trama fibrinosa dell'essudato si scorgono anche ammassi informi di una sostanza colorata in verde pallido; alcune di dette masse sono sufficientemente rifrangenti, ma in nessun punto tale sostanza assume una vera forma cristallina. Scarsissime o deformate si riscontrano le emazie nell'essudato. Le pareti degli infundiboli si presentano quasi normali; solo in alcuni punti si riconosce una infiltrazione parvicellulare di esse. Non esiste desquamazione dell'epitelio di rivestimento degli alveoli e degli infundiboli. Negli spazi intraalveolari ed in qualche punto delle pareti si notano le stesse concrezioni verdastre suddescritte. Le sezioni dei bronchi sono vuote; le pareti bronchiali non presentano grave infiltrazione; il loro epitelio di rivestimento si vede in qualche punto desquamato e caduto. I vasi sanguigni arteriosi e venosi si presentano normali, vuoti di sangue; però in una delle sezioni si trova una diramazione di discreto calibro dell'arteria polmonare, riempita quasi completamente da una massa trombotica, la cui periferia è discretamente infiltrata da leucociti. In tutte le sezioni del polmone si riscontra scarsissima antracosi.

Fegato. — A piccolo ingrandimento si vedono voluminose masse di tessuto connettivo, che circondano e dividono gli acini epatici. Questi appaiono in molti punti, segnatamente dove è più spesso il connettivo, ridotti ad un volume piccolissimo; e immersi nella sostanza connettivale, si notano qua e la dei residui di tessuto epatico. Ad un ingrandimento maggiore si vede che quasi tutti gli elementi dell'acino epatico sono in preda ad una necrosi diffusa: il nucleo delle cellule epatiche è colorato debolmente ed uniformemente con l'ematossilina; il protoplasma si presenta uniforme o appena granuloso, ed in qualcuna delle cellule lascia vedere qualche vacuolo; in alcuni degli elementi cellulari si notano delle granulazioni nero-verdastre. I vasi sanguigni intraacinosi si presentano alquanto dilatati. Gli scarsi canalicoli biliari ancora riconoscibili non sono dilatati e non mostrano alcuna alterazione. Il connettivo periacinoso è, come si è detto, ispessito specialmente negli spazi triangolari, e si presenta costituito in massima parte da fibre connettivali, contenenti pochi elementi cellulari; alcuni fasci di fibre, più grossi e più compatti, s'intrecciano tra loro, circondando zone di connettivo più lasso, più ricco di elementi cellulari connettivali, ed in cui si scorgono ancora accumuli di elementi epatici, alterati però nella loro struttura e divenuti appena riconoscibili. Nel connettivo è dato riconoscere numerose granulazioni verdastre. La ricerca del ferro dà risultato negativo.

Milza. — La capsula e le trabecole connettivali sono ispessite. La polpa è sclerotica, povera di elementi; presenta i caratteri del tumore cronico, ed in alcuni punti è copiosamente infiltrata di sali. I follicoli non sono aumentati di volume. Non esiste melanosi. Si riscontra solo in minima quantità pigmento ematico, e mancano del tutto le cellule globulifere. I vasi sanguigni sono leggermente ispessiti, ma mostrano del resto aspetto normale. Anche qui la ricerca del ferro riesce negativa.

Rene. — Osservando la sostanza corticale appare assai evidentemente una estesa alterazione dei tubuli contorti di primo e di secondo ordine: l'epitelio renale si presenta alquanto rigonfio, il protoplasma è leggermente granuloso, il nucleo è quasi scomparso o assai debolmente colorato. In nessun punto della sostanza corticale si trovano tubuli ad epitelio normale. I glomeruli appaiono leggermente aumentati di volume; però non si nota infiltrazione tra le anse, o lievissima, e solo in alcuni di essi. Alcuni glomeruli sono alterati nella loro struttura, apparendo rimpiccioliti e costituiti da tessuto connettivo. La capsula non è distesa, nè contiene essudati. Il connettivo intertubulare si presenta alquanto aumentato, ed è costituito da abbondanti fibrille e da scarsi nuclei; in alcuni punti il connettivo è riunito in isolotti di tessuto fibroso addensato, con abbondanti vasi sanguigni neoformati.

Cuore — Si riscontra aumento del connettivo interstiziale ed alterazioni regressive e necrotiche delle fibrocellule muscolari.

Nulla che presenti speciale importanza si riscontra a carico degli altri organi.

Riassumendo i dati principali dell'esame clinico e del reperto anatomico abbiamo dunque:

Clinicamente: polmonite astenica biliosa (lobo inferiore e medio del polmone destro). Nefrite parenchimatosa acuta. Uretrite purulenta.

Anatomopatologicamente: ittero generale. Polmonite fibrinosa dei lobi inferiore e medio del polmone destro. Periepatite cronica adesiva; esiti di sifilide gommosa del fegato; epatite interstiziale cronica diffusa sifilitica; vie biliari pervie. Lieve tumore cronico di milza. Nefrite parenchimatosa acuta. Orchite interstiziale fibrosa cronica.

È nota la distinzione proposta dal Leichtenstern (1), ed accettata in seguito da tutti gli autori, in polmoniti asteniche primarie e secondarie. In queste ultime la malignità del decorso dipenderebbe dal fatto che la polmonite si svolge durante una malattia infettiva (tifo, tifo esantematico, vaiolo, difterite, eresipela), o in individui a resistenza organica minima: nei vecchi, in soggetti affetti da malattie croniche (morbo di Bright, vizi valvolari, leucemia, diabete, cancro, scorbuto, tubercolosi, demenza paralitica, ecc.). Nelle forme primarie invece la malignità sarebbe da mettersi in rapporto con una esagerata virulenza del germe; e perciò tale forma potrebbe riscontrarsi nelle varie età, ed assumere talvolta anche carattere endemico, in modo che gli individui presi dal morbo presenterebbero tutti la medesima grave forma clinica. Il Leichtenstern accennava in proposito anche al quesito, se la polmonite astenica dipendesse da una maggiore intensità del germe infettivo pneumonico, o se essa rappresentasse piuttosto una forma morbosa a sè, dipendente da un virus specifico; ma pur propendendo per la seconda ipotesi non risolveva categoricamente la questione.

Una prima descrizione della polmonite astenica è senza dubbio quella data dal Pinel; il quale autore però, non comprendendo trattarsi di una polmonite, riunì i sintomi da lui osservati sotto la denominazione di *febbre adinamica dei vecchi della Salpêtrière*.

Il quadro clinico della polmonite astenica secondaria può brevemente riassumersi così: mancano il brivido ed il dolore toracico; la tosse e l'espettorazione sono scarse e possono anche mancare; la temperatura non raggiunge gradi elevati, e la febbre, che in qualche caso può anche mancare, ha un decorso irregolare; il polso è piccolo; esistono grave prostrazione somatica e psichica, e apatia; precocemente insorgono stupore, delirio, coma; l'esame fisico è positivo.

Le polmoniti asteniche primarie presentano caratteri comuni con le precedenti: prostrazione, deliri, debolezza del cuore, ecc.; ma non mancano le differenze, rappresentate principalmente dall'insorgere della malattia, spesso con vero carattere epidemico, in giovani e in vecchi, in soggetti forti e deboli; nel manifestarsi tardivo dei sintomi fisici; nella presenza del tumore acuto di fegato e di milza, e dell'albuminuria; ma principalmente nel decorso della febbre, la quale suole essere straordinariamente elevata, tanto che alcuni autori considerano come polmoniti asteniche primarie quelle in cui i sintomi adinamici si accompagnano a temperature elevate, come asteniche secondarie o individuali quelle in cui i detti sintomi si accompagnano a basse temperature.

Già Ippocrate, colpito dalla gravità che presentano le forme di polmonite accompagnate da ittero, considerava la bile come una causa frequente di polmonite. Ma solo nel 1776 lo Stoll parlò di *peripneumonia biliosa*; e solo nel 1863 Traube, e più tardi Mosler, descrissero sotto il nome di *polmonite biliosa* una forma clinica della polmonite, caratterizzata da disturbi digestivi, lingua impatinata, espettorato di color verde erba, vomito, delirio, stupore, mancanza della tosse e del dolore toracico, depressione del sensorio, decorso lungo e grave, intolleranza al salasso.

Per contro Oppolzer e Lebert considerarono l'ittero come un fatto di lieve importanza, e dissero che la polmonite con itterizia non differisce dalla comune polmonite se non per la presenza di disturbi gastroenterici e per il rallentamento del polso.

Tale divergenza di idee tentò di risolvere il Bettelheim (2). Egli affermò che si deve distinguere una *polmonite biliosa*, forma grave e sovente mortale, caratterizzata dai sintomi già assegnati ad essa da Traube e da Mosler; ed una *polmonite con itterizia*, che ha decorso ed esito eguali a quelli della polmonite comune, in cui il salasso viene bene sopportato dagli infermi, e che differisce dalla forma banale solo per il colorito dei tegumenti, per i disturbi gastrici e per il rallentamento del polso.

Malgrado alcuni autori (Maragliano (3), Koranyi (4), non ammettano tale distinzione, questa è tuttavia accettata oggi dai più (Fränkel) (5).

Ma divergenze più notevoli esistono per quanto riguarda la causa dell'itterizia.

Mosler (6) osservò quattro casi di polmonite accompagnati da itterizia; praticò in tre di essi l'autopsia, e constatò sempre l'esistenza di un catarro gastroduodenale. Anche Traube, Virchow, Leyden, Lépine (7) spiegarono l'ittero come dovuto a riassorbimento di bile per gastroduodenite.

Per contro Lehmann (8), su nove casi, solo una volta riscontrò l'esistenza di un catarro gastroduodenale. Egli concluse perciò, associandosi ad un'idea già antecedentemente espressa da Drasche e Niemeyr, per una stasi sanguigna del fegato, comprimente le vie biliari intraepatiche.

Schapira (citato da Lépine) espose l'ipotesi che la stasi biliare dipendesse dalla diminuzione dell'attività inspiratoria, poichè ciò determinerebbe una diminuzione della pressione sotto cui la bile viene normalmente secreta. Tale ipotesi,

passibile di gravi obbiezioni (p. es. che, se essa fosse esatta, non dovrebbe mai mancare l'ittero nella pleurite diaframmatica destra), non è generalmente accettata; taluno però (Maragliano) crede che, esistendo altre cause capaci di produrre l'ittero, la minore attività motrice del diaframma ne possa favorire la manifestazione.

Bouillaud (citato da Lépine) sostenne che, quando la polmonite affetta la base del polmone destro, la flogosi può, per continuità, propagarsi fino al fegato. Ma tale ipotesi ci spiegherebbe solo il sopravvenire di una periepatite, non quello dell'itterizia, e la periepatite non ha per sintomo necessario l'ittero. Ed inoltre, a prescindere dal fatto che nessun reperto necroscopico ha confermato la suddetta ipotesi, è degno di nota che l'itterizia si manifesta anche nelle polmoniti del lato sinistro, ed è altrettanto frequente nella polmonite degli apici, quanto in quella delle basi.

Del pari poco attendibile è l'idea che l'ittero dipenda dal riassorbimento della sostanza ematica contenuta nei globuli rossi dell'essudato pneumonico.

Gli studi posteriori intorno all'azione dei batteri e dei loro prodotti hanno più tardi dato adito ad una nuova interpretazione. Pane e Beltanti (citati da Banti) poterono dimostrare il potere emolitico *in vivo* dello pneumococco. Banti (9) esaminò 15 casi di polmonitici con ittero intenso, nei quali le feci erano normali e perfino più scure che normalmente. Nei casi terminati con la morte riscontrò bile densa, ispessita, ma non trovò alcun impedimento al deflusso di questa. Nella milza esistevano i segni di una notevole emolisi. Il diplococco, isolato dai vari organi, spiegò, iniettato nei conigli, un intenso potere emolitico. Per il Banti si tratterebbe dunque di un ittero pleiocromico, dovuto ad emolisi intensa da causa infettiva. Nella polmonite comune l'azione emolitica del diplococco sarebbe debole, quantunque sempre capace di far aumentare la quantità della bilirubina (ciò che spiegherebbe il colorito subitterico delle congiuntive nei polmonitici); ma poichè la bilirubina è poca, essa verrebbe nei tessuti ridotta in urobilina, e come tale emessa con le orine. Solo di rado il diplococco spiegherebbe un'azione emolitica così intensa da dar luogo all'ittero.

Ma gli studi più recenti intorno alla patogenesi dell'ittero hanno messo in luce una ipotesi nuova, quella cioè dell'alterazione funzionale della cellula epatica.

Per un certo tempo l'idea della stasi biliare e del consecutivo riassorbimento della bile fu accettata senza discussione in tutti i casi di ittero. Si ammetteva da alcuni (Tiedemann e Gmelin) (10) che la bile venisse riassorbita dai vasi sanguigni. Altri impugnarono questa opinione; e principalmente il Kufferat (11), basandosi sulle esperienze antiche di Sanders (citato da Luciani) (12) e su quelle più moderne di Fleischl (13) e di Kunkel (14), sostenne che il riassorbimento della bile avvenisse principalmente per via linfatica. Più tardi Harley (15) istituiva in proposito una serie di ricerche che confermarono l'ipotesi suddetta; la quale, avvalorata dagli argomenti di v. Frey (16) e dagli esperimenti di Gerhardt (17) e di Krause (18), dominò, si può dire, fino ad oggi.

Ecco come Eppinger (19) descrive la patogenesi dell'ittero da stasi: I capillari biliari si riempiono, le loro tortuosità si fanno più evidenti, si formano vari-

cosità, i prolungamenti intercellulari si estendono e il loro fondo cieco scoppia, sicchè la bile si versa negli spazii perivascolari. Per questo scoppio le cellule epatiche vicine si allontanano, qualcuna di esse si necrosa; e, se la stasi continua, gli scoppi si ripetono, aumentano i versamenti biliari, la necrosi si estende, talchè si hanno infine vasti focolai necrotici, talora di interi lobuli.

Anche l'ittero che accompagna la cirrosi epatica sarebbe infine da ricondursi alla stasi biliare; la sola differenza consisterebbe in ciò, che qui l'impedimento meccanico non risiederebbe al livello delle grandi vie biliari, ma agirebbe sulle piccole vie. Del pari l'ittero tossico dipenderebbe da ostacolato deflusso, essendo questo determinato dalla formazione di trombi biliari, descritti da Eppinger all'incrocio delle vie biliari trabecolari, e da lui interpretati come dipendenti da un'alterazione chimica nella composizione della bile. E a conclusioni analoghe venne il Jagic (20), quantunque egli non ritenesse necessario lo scoppio delle vie biliari terminali, e ammettesse che per la cirrosi epatica, pur senza invocare lo strozzamento dei capillari biliari da parte del connettivo neoformato, fosse sufficiente, per spiegare la stasi, il fatto che i capillari biliari decorrono avvolti in un tessuto assai meno elastico di come non sia il tessuto epatico normale.

Ammise invece lo scoppio il Bielussow (21) e lo ammisero anche, più recentemente, Abramow e Samoilowicz (22), i quali tutti assegnarono allo assorbimento per via linfatica una grande importanza nella genesi dell'ittero.

Anche l'ittero da stasi sanguigna si ricondusse infine ad un ittero per ostacolato deflusso biliare, in quanto che si ammise (Eichhorst (23), Cohnheim (24), Wermel) (25) che la stasi nelle sovraepatiche possa distendere i capillari sanguigni, e questi comprimere le vie biliari. Ma tale veduta è del tutto teorica, e non ha trovato conferma negli esami microscopici compiuti dall'Abramow. Tale autore ha notato infatti che, malgrado in qualche caso di stasi sanguigna i capillari sanguigni fossero dilatati, i capillari biliari non venivano da essi compressi, ma si presentavano al contrario dilatati.

Non tutti però accettarono l'idea che le vie linfatiche rappresentino l'unica via di assorbimento della bile stagnante. Lo stesso Gerhardt concluse che, se è vero che le vie linfatiche rappresentano le normali vie di sbocco della bile stagnante, è pur vero che, quando esse sono chiuse, la bile giunge al sangue per altre vie. Le esperienze di Wertheimer e Lepage (26), di Lepine e Aubert (27), di Queirolo e Benvenuti (28), di Ugolini e Mazzocchi (29) conclusero poi che nell'ittero da stasi l'assorbimento della bile stagnante nel fegato avviene egualmente per i vasi linfatici e per i vasi sanguigni.

Ma non si tardò a riconoscere che si manifestava l'ittero in casi nei quali indubbiamente non esisteva alcun ostacolo al deflusso della bile. A tale osservazione patologica faceva riscontro l'esperimento di Heidenhain (30); questi dimostrò che nell'ittero sperimentale da legatura l'assorbimento biliare avviene nei dotti intralobulari, mentre gli acini epatici non si colorano; ciò differisce notevolmente da quanto si riscontra all'esame del fegato umano nella cosiddetta itterizia da stasi, poichè in questo caso i lobuli epatici appaiono colorati dalla bile, specie nella zona centrale. Si notò che nei cadaveri con supposta itterizia da

stasi il dotto toracico non presentava intensa colorazione biliare, nè contenuto biliare, nè notevole imbibizione biliare delle sue pareti, fatti tutti che si safebbero dovuti riscontrare se si fosse trattato di un assorbimento di bile per via dei linfatici.

Si pensò allora alla possibilità che una eccessiva produzione di bile, seguita da un eccessivo riassorbimento di essa da parte dell'intestino, potesse spiegare l'ittero; e si fecero esperienze per confermare l'esistenza di un ittero da riassorbimento intestinale. Ma gli esperimenti non fornirono la attesa riprova; anzi Russo Giliberti e Alessi (31), malgrado iniettassero nell'intestino di cani gr.70-142 di bile di maiale e di bue, non riscontrarono mai nell'orina degli animali operati traccia di pigmenti biliari. Gli autori conclusero quindi che la bile introdotta nell'intestino non dà mai ittero. Essa viene assorbita dalla vena porta e ricondotta al fegato, il quale la elimina per le vie biliari, dando luogo ad un aumento nella produzione della bile. È da notarsi inoltre che tra i casi di ittero senza stasi ve ne ha alcuni in cui tutto parla, anzichè per una policolia, per una diminuzione della produzione di bile.

Si pensò da altri che la sostanza colorante della bile potesse originarsi altrove che nel fegato. Tale idea fu già accennata nel 1710 da un medico italiano, il Bianchi (citato da Mya) (32), il quale distingue un *ictero a vitio hepatis* da una *icteritia a causa solutiva sanguinis;* ma fu il Tarchanoff il primo ad iniziare ricerche, le quali condussero al risultato che la maggiore distruzione di globuli rossi ha per effetto una maggiore produzione di pigmenti biliari, determinando una policolia, o meglio una pleiocromia, giacchè l'aumento della bile si fa solo a spese della sotanza colorante. Fu allora formulata la teoria ematogena dello ittero: si ritenne cioè che i materiali della bile esistessero già preformati nel sangue, che il fegato avesse solo la funzione di eliminarli dal torrente circolatorio, versandoli nelle vie biliari, e che, quando questa funzione fosse abolita o diminuita, i componenti della bile rimanessero in circolo e si depositassero poi nei tessuti.

La fisiologia dimostrò presto la erroneità di questa ipotesi, mettendo in luce che la bile non esiste preformata nel sangue, ma che essa si forma nel fegato per attività delle cellule epatiche. E si fu costretti allora a mutare l'idea dell'ittero ematogeno, a interpretarlo cioè diversamente che come un ittero da ritenzione o da soppressione; e si ritenne che non tutti i componenti della bile si formassero nel sangue, ma che invece, nei casi in cui era soppressa la funzione del fegato, dalla sostanza colorante del sangue potessero, nel sangue stesso, formarsi pigmenti biliari. Ma il fatto che si riscontrarono nelle orine itteriche gli acidi biliari dimostrò la conservazione della funzionalità epatica.

Il Frerichs (33), male adattandosi alla teoria, allora dominante, dell'ittero ematogeno, pensò che una brusca diminuzione di pressione nel sistema della vena porta potesse permettere il passaggio della bile nei capillari sanguigni; ed addusse, come esempio clinico principale di un tal meccanismo patogenetico, l'ittero dei neonati. Tale teoria non è però oggi accettata da alcuno.

Recentemente si è fatta strada una idea nuova. Minkowski (34) notava come

la cellula epatica abbia la proprietà di spingere alcune sostanze nelle vie biliari, altre nelle vie linfatiche, altre ancora nelle sanguigne; e pensava che alterazioni di tale proprietà funzionale potessero determinare l'ittero, anche quando non esistesse alcuna causa di impedimento al deflusso della bile. Analogamente si esprimeva poco dopo il Pick (35), il quale designava questa alterazione della funzionalità epatica col nome di paracolia, e distingueva di questa due forme: la nervosa e la tossica. Anche il Liebermeister (36) richiamò l'attenzione sul fatto che, normalmente, la cellula epatica, oltre la proprietà di segregare la bile, mostra anche quella di rattenerla e dirigerla in modo che essa non venga, per via sanguigna o linfatica, ricondotta nel torrente circolatorio Ma perchè tale proprietà si esplichi è necessaria l'integrità della cellula; se questa è alterata, essa non è più in grado di impedire la diffusione della bile nelle vie sanguigne e linfatiche, analogamente a quello che accade nell'alterazione dell'epitelio renale, il quale diviene incapace a trattenere l'albumina del sangue. L'osservazione anatomo-patologica rafforzò il Liebermeister in questo concetto; egli trovò infatti, nei casi di ittero senza stasi, alterazioni degenerative più o meno estese e profonde del parenchima epatico, cui doveva far certamente riscontro una alterazione funzionale.

Per questo ittero, epatogeno anch'esso, ma indipendente dalla stasi, il Liebermeister propose il nome di ittero acatectico o di ittero da diffusione, rilevando però che quest'ultima denominazione si era già usata per indicare l'ittero che avverrebbe, secondo la teoria di Frerichs, per una diminuzione di pressione nel dominio della vena porta.

Accanto alla nuova ipotesi fisiologica si andarono in breve accumulando dei fatti che, dal punto di vista anatomico e anatomo-patologico, la confermavano.

Nel 1867 l' Hering (37) notò che una iniezione ad alta pressione nelle vie biliari interlobulari può spingersi fino nell'interno delle cellule epatiche; ma egli pensò trattarsi di un prodotto artificiale, di uno stravaso cioè della massa iniettata. L'osservazione poteva però far nascere il sospetto di una comunicazione diretta tra canalicoli biliari e cellule epatiche. Ed infatti più tardi il Popoff (38) parlò di ramificazioni terminali dei canali biliari fino nell'interno delle cellule epatiche; e ciò ammise anche l'Afanassiew (39), il quale però aggiungeva che i capillari biliari si spingono solo fino alla parte più esterna del protoplasma. Kupfer (40) ed un suo scolaro, Pfeiffer (41), descrissero poi col nome di *Secretvakuolen* degli spazi intracellulari ben limitati, comunicanti per mezzo di canalicoli contorti con i canalini biliari contornanti le cellule epatiche. Più tardi il Nauwerk (42) affermò che i *Secretvakuolen* di Kupfer non rappresentano le ultime terminazioni biliari. Egli osservò e descrisse nell'interno della cellula epatica una fitta rete di canalicoli circondanti il nucleo, senza però inviare in esso prolungamenti, e comunicante con i capillari biliari intercellulari. E come già il Krause (l. c.) aveva notato nelle cellule epatiche del cane una rete che partiva dalla parete dei capillari biliari; come il Marchand (43) aveva non solo ammesso la esistenza della rete endocellulare, ma aveva ancora affermato

che essa si riempiva di bile quando esisteva, per una causa qualsiasi, ristagno di questa; così il Nauwerk ritenne dimostrata la esistenza di una rete capillare intracellulare, comunicante, verosimilmente per mezzo dei vacuoli di Kupfer, con la rete intercellulare.

Il Browicz (44), venne, per quanto riguarda l'inizio della rete biliare intracellulare, a conclusioni alquanto differenti. Egli ritenne che il nucleo prendesse parte attiva alla secrezione biliare, essendo capace di eliminare pigmenti biliari, i quali si depositano nel nucleo stesso in piccoli ammassi. Egli vide infatti, nei casi di ittero da lui esaminati, che i granuli pigmentari non giacciono sparsi qua e là senza regola alcuna, ma sono racchiusi in spazi rotondeggianti, a contorno netto, che egli interpretò come una dilatazione patologica di spazi o canali preformati nel nucleo. Studi posteriori lo indussero ad ammettere definitivamente che nella sostanza cromatica del nucleo delle cellule epatiche esiste un sistema di fini vasi o canali, che è in rapporto diretto con il sistema canalico lare intraprotoplasmatico, e, per mezzo di questo, con le vie biliari intercellulari. Per il Browicz, dunque, le vie biliari avrebbero il loro inizio nel nucleo.

Più tardi però il Fütterer (45), esaminando le vie biliari, patologicamente dilatate, in un caso di cancro primario della cistifellea occludente l'epatico, riscontrò canalicoli intracellulari circondanti il nucleo, ma non li vide mai contrarre con questo più intimi rapporti. Egli concluse quindi per l'esistenza della rete biliare intraprotoplasmatica descritta da Nauwerk, e negò invece quella della rete intranucleare di Browicz.

L'Arnold (46) invece negò i canalicoli biliari preesistenti, ed ammise che la bile ristagnante nell'interno della cellula allargasse gli spazi esistenti tra le singole parti della cellula stessa.

Ma le cellule epatiche non contraggono solo con le vie biliari intimi rapporti. Asp (47) osservò che con una iniezione spinta nella vena porta si riesce a colorare le cellule epatiche. In seguito F. W. Fraser e E. Hewat Fraser (48) continuarono tali studi sulle rane, ed osservarono che, iniettando sostanze colorate nell'arteria epatica, si può colorare una rete fine che, partendo dai vasi interlobulari, va fino tra le singole cellule epatiche; da questa rete partono finissimi canalicoli, isolati o multipli, che si dirigono verso l'interno della cellula e fin dentro il nucleo. Il Nauwerk sperimentando su fegati umani, riscontrò gli stessi fatti notati da Fraser, meno il prolungarsi dei canalicoli nel nucleo.

Sintetizzando i risultati di tutte le ricerche allora pubblicate il Nauwerk (l. c.) concluse per l' esistenza nella cellula epatica di una doppia rete di canalini, una delle quali in rapporto con le vie sanguigne, l' altra con le vie biliari. In condizioni normali non si riesce a spingere, attraverso la cellula epatica, iniezioni coloranti dalle vie biliari alle sanguigne (Asp, l. c.), nè dalle sanguigne alle biliari (Asp, Fraser l. c.); ma pur non essendo i due sistemi fisiologicamente in comunicazione tra loro, essi debbono però trovarsi così vicini che è facile immaginare come, in condizioni patologiche, la secrezione biliare possa imboccare le vie sanguigne.

Con le idee espresse da Nauwerk concordano gli studi posteriori di Szu-

binski (49). Questi ammette la esistenza, nella cellula epatica, di due sistemi escretori: l'uno, costituito da canalini esilissimi dirigentisi verso le vie sanguigne, servirebbe al trasporto del glicogene; l'altro, rappresentato da canalicoli di calibro alquanto maggiore, sarebbe in rapporto con le vie biliari intercellulari. Malgrado si debba ammettere che le vie linfatiche accompagnino i vasi epatici fino alle loro ultime diramazioni, l'A. non crede che, in condizioni patologiche, il riassorbimento della bile avvenga per via linfatica. Egli ammette piuttosto che la stasi, spiegando la sua azione fino nei canalicoli intracellulari, determini una degenerazione della cellula. Per la degenerazione si ha trasformazione e scomparsa di una parte del protoplasma; la bile, non più perfettamente chiusa nel sistema canalicolare, si diffonde nella cellula, e raggiunge così il sistema di conduzione del gligogene, e per mezzo di esso il sangue.

A tale idea si associarono anche, almeno per alcuni casi, Ugolini e Mazzocchi (l. c.).

I lavori recenti di Abramow (l. c.) riassumono e completano le conoscenze odierne intorno all' ittero. Tale autore crede che alla produzione dell' ittero da stasi sia sufficiente il fatto meccanico, e non sia quindi necessario ricorrere alla ipotesi di un' alterazione funzionale della cellula epatica. Egli ritiene che, col propagarsi della stasi dalle grandi vie biliari alle più fini diramazioni di queste, i capillari inter ed intracellulari si allunghino, i fondi ciechi dei prolungamenti intercellulari scoppino, la bile si versi negli spazi perivascolari, e passi poi, per le vie linfatiche, nel sangue; i versamenti biliari determinerebbero qua e là focolai necrotici del parenchima epatico.

L' ittero da carcinoma e da cirrosi epatica sarebbe anche esso un ittero da stasi, determinato dalla compressione che gli elementi neoplastici e connettivali eserciterebbero sulle vie biliari di piccolo calibro. L' ittero da angiocolite suppurata avrebbe la sua ragione di esistere in una distruzione della parete dei capillari biliari, la quale permetterebbe il passaggio della bile negli spazi linfatici. Per quanto riguarda l'ittero che si verifica nella stasi sanguigna del fegato, l'Abramow respinge l'idea del disturbo funzionale, dipendente secondo il Browicz dall' aumento del materiale nutritizio che, in seguito al disturbo di circolo, giunge alla cellula epatica. Egli ammette piuttosto che varie cause concorrano alla produzione di detto ittero: *a*) la presenza dei trombi biliari di Eppinger, capaci di ostacolare il decorso della bile, dando luogo così agli ordinari fenomeni della stasi biliare; *b*) lo sviluppo di connettivo interstiziale, che comprime le fini vie biliari, costituendo anch'esso una causa di stasi; *c*) la distruzione di tessuto, consecutiva alla compressione esercitata dai capillari sanguigni dilatati, nella quale distruzione andrebbero comprese anche le pareti di alcuni capillari biliari, permettendo così il versarsi della bile negli spazi linfatici perivascolari. Per quanto riguarda infine l' ittero infettivo, egli esclude che esso possa dipendere da un elemento meccanico qualsiasi, ma ammette sempre l'esistenza, in grado più o meno accentuato, di una stasi biliare.

Questa non dipenderebbe da impedito deflusso della bile, secreta in quantità normale, ma da aumento della quantità di bile secreta, alla completa escrezione

della quale i canalicoli biliari non sarebbero sufficienti. Tale ipotesi spiega perchè nei fegati patologici da lui esaminati esistessero, accanto a campi di osservazione normali, zone in cui i capillari biliari apparivano dilatati; e viene appoggiata dall' avere egli trovato, undici volte su venti, almeno in qualche zona, positiva la reazione del ferro, mentre essa è negativa nei fegati normali. Ma la policolia non è sufficiente a spiegare l' ittero; è anche necessario che la bile secreta venga per via sanguigna o linfatica riassorbita. Ed egli ammette quindi in complesso un disturbo funzionale delle cellule epatiche, il quale induce aumento della produzione della bile, e diminuzione dell' energia di espulsione di essa; e propone per questa alterazione funzionale il nome di *policolia astenica.* Corrispondente anatomico di questo disturbo di funzione sarebbe la degenerazione albuminosa della cellula epatica, constatata da lui in tutti i casi esaminati.

Qualunque nome si voglia dare all'ittero che non ha per causa un ostacolo al deflusso della bile (ittero acatectico o da diffusione di Liebermeister, paracolia di Pick, policolia astenica di Abramow), comunque si voglia intendere il disturbo di funzione della cellula epatica (passaggio della bile nelle vie linfatiche o nel sistema del glicogene), è certo che oggi deve venire ammessa l'esistenza di un ittero, il quale ha la sua ragione di essere non già in un impedimento meccanico al deflusso della bile secreta, ma in una alterazione funzionale della cellula epatica.

E solo ammettendo una tale patogenesi possiamo infatti spiegarci l'ittero nel caso da noi esposto. Il malato, malgrado la progredita epatite interstiziale, non presentava, al suo ingresso nell'ospedale, traccia alcuna di colorazione itterica dei tegumenti. Solo al 5° giorno del processo pneumonico, gradualmente, insorse l'ittero, e raggiunse così rapidamente una notevole intensità da farci escludere recisamente l'esistenza di un qualsiasi rapporto diretto fra produzione e retrazione del connettivo interstiziale epatico da un lato, e riassorbimento della bile dall'altro.

L'ipotesi più plausibile per spiegarci la produzione dell'ittero sarebbe stata quella ammettente un ostacolo nelle grandi vie biliari; ma contro di essa stava il fatto che le feci erano intensamente colorate, forse anche più intensamente che in condizioni normali. E' vero che anche un impedimento al deflusso avente sede, non nel coledoco o nell'epatico, ma in una delle prime diramazioni di questo, avrebbe potuto essere causa di ittero, pur permettendo ancora ad una parte della bile secreta di versarsi nell'intestino. Ma riusciva allora sommamente difficile spiegarsi la natura dell'ostacolo così rapidamente insorto, dovendo evidentemente scartarsi l'ipotesi della gastroduodenite. L'esame anatomopatologico ha del resto più tardi dimostrato che nessun ostacolo si opponeva, sia nelle grandi, sia nelle piccole vie biliari, alla escrezione della bile.

L'insorgere rapido dell'ittero, e la notevole intensità da esso in poco tempo (2 giorni) raggiunta, dovevano già clinicamente farci escludere che esso dipendesse da un disturbo del circolo sanguigno epatico, disturbo del resto di cui mancava ogni altro sintomo. A conferma di ciò notiamo che nè all'autopsia si riscontrò il caratteristico fegato da stasi, nè l'esame microscopico rivelò l'esistenza

di una dilatazione dei capillari sanguigni e i segni della compressione esercitata da questi sulle minime vie biliari.

Una periepatite esisteva senza dubbio nel nostro caso, ma essa non rappresentava il fatto flogistico invocato da Bouillaud a spiegare l'ittero, la propagazione cioè del processo pneumonico al fegato. Essa costituiva invece un fatto cronico di antica data e di origine luetica, e per lungo tempo non aveva in alcun modo influenzato il deflusso della bile nell'intestino.

Abbiamo già visto come alla diminuita attività respiratoria, per limitazione dell'attività motrice del diaframma, invocata da Schapira, possa tutto al più assegnarsi il valore di causa favorevole al manifestarsi dell'ittero, quando esistano già altre condizioni capaci di produrlo; ma non il valore di causa determinante.

Più degna di essere presa in considerazione sarebbe l'ipotesi di una origine emolitica dell'itterizia. Ed invero ci duole che cause indipendenti dalla nostra volontà non ci abbiano permesso di coltivare ed isolare il diplococco dai vari organi del soggetto e saggiarne poi il potere emolitico sugli animali da esperimento. Ma se è vero da un canto che manca il controllo di laboratorio a quanto il microscopio ci ha mostrato, non è d'altro canto men vero che l'esame minuzioso dei preparati del fegato e segnatamente della milza deve farci escludere la esistenza di una notevole emolisi. Infatti nel fegato non si riscontrava pigmento ematico, e nella milza mancavano del tutto le cellule globulifere, mentre il pigmento ematico non era in quantità superiore alla norma; e in ambo gli organi era negativa la reazione del ferro.

E si voglia anche del resto ammettere una notevole emolisi; allo stato attuale delle nostre cognizioni non è più sostenibile che il pigmento ematico si trasformi, in quantità notevole, nell'interno dei tessuti, in pigmento biliare, senza l'intermedio della funzionalità del fegato. Oramai è noto che ogni ittero è epatogeno, anche quando la causa prima agisca direttamente sulle emazie; epatogeno nel senso che la trasformazione del pigmento ematico in bilirubina, e nei derivati di questa, è una funzione specifica della cellula epatica. L'emolisi quindi non potrebbe essere se non una causa remota dell'ittero; la causa immediata deve ricercarsi nel passaggio della bile dalle vie biliari alle vie sanguigne o linfatiche.

Ma come intendere, nel nostro caso, tale passaggio, se mancava un ostacolo al deflusso della bile, capace di provocare lo scoppio dei fondi ciechi biliari interlobulari (Eppinger, Abramow, l. c.), se nessun processo distruttivo delle pareti dei vasi biliari poteva permettere alla bile di versarsi negli spazi linfatici? Non possiamo evidentemente invocare che un solo meccanismo, quello della alterata funzione della cellula epatica, il meccanismo già indicato da Minkowski, e indi in vario modo interpretato da Liebermeister, Nauwerk, Szubinski, Abramow, e del quale ci siamo più avanti diffusamente occupati.

Si potrebbe pensare che l'alterazione della funzione dipendesse dal maggior lavoro che, per l'aumentata emolisi, verrebbe imposto alla cellula epatica. Si tratterebbe cioè di un ittero, in senso lato, ematogeno. Ma nel nostro caso, mancavano, come si è detto, i segni dell'emolisi; sicchè l'ipotesi più plausibile è che il disturbo della funzione abbia una genesi tossica, o meglio tossoinfettiva.

Le infezioni infatti possono indurre nelle cellule dell'organismo alterazioni varie, dai gradi più leggieri ai più gravi, fino alla loro completa distruzione; tali fatti regressivi svolgentisi a carico sia del protoplasma, sia del nucleo, furono già studiati, per quanto riguarda il fegato, in varie infezioni, per esempio, da Baldassarri (50) nella difterite, da Hoell (51) nel tifo, da Sanarelli (52) nella febbre gialla, e recentemente da Pernice e Riggio (53) nella setticemia puerperale, nell'afta epizootica, nel carbonchio, nella infezione piocianica e nella stafilococcemia.

Riassumendo, nel caso da noi riportato, si tratta di una polmonite biliosa astenica; e precisamente di una forma, seguendo la distinzione del Leichtenstern, secondaria, nella quale cioè il carattere adinamico dipende non da esagerata virulenza del germe, ma da diminuita resistenza organica del soggetto. A parer nostro, tale diminuzione di resistenza sarebbe, nel caso attuale, da riferire non direttamente alla pregressa infezione sifilitica, ma indirettamente, per mezzo della epatite interstiziale cronica da essa determinata. Non è qui il caso di discutere se in tale forma di epatite, ed in altre ancora, l'alterazione primitiva si svolga a carico del tessuto parenchimale o del connettivo interstiziale. A noi preme solo di constatare che la cellula epatica era, primitivamente o secondariamente, lesa già prima che insorgesse l'infezione pneumonica; si comprende perciò facilmente come essa fosse in grado di opporre alla nuova causa nociva solo una minima resistenza, e andasse quindi rapidamente incontro ad alterazioni regressive, fino alla necrosi.

Il carattere adinamico della malattia non è certo da riferirsi alla intossicazione dell'organismo per opera degli elementi costitutivi della bile. Infatti la assenza o quasi della febbre, la debolezza del cuore, la depressione del sensorio non seguirono all'itterizia, ma la precedettero, relativamente di molto. Il versarsi della bile nel sangue determinò invece rapidamente un rallentamento del polso.

La causa dell'ittero non fu certo una gastroduodenite, nè una stasi sanguigna del fegato, nè alcun'altra delle cagioni volta a volta invocate da vari autori a spiegare l'insorgere dell'itterizia, e che noi abbiamo più avanti discusse ed escluse. Dobbiamo invece pensare che alle alterazioni regressive del fegato, riscontrate poi al tavolo anatomico, corrispondesse un disturbo funzionale della cellula epatica, per il quale la bile, invece di versarsi esclusivamente nelle vie biliari, penetrava, almeno in parte, nel torrente circolatorio.

BIBLIOGRAFIA.

1. Leichtenstern. Volkmann's Samml. klin. Vortr., n. 82, 1874.
2. Bettelheim. Allg. Wien. med. Zeitschr., 1872.
   Bettelheim. Deutsch. Arch. f. klin. Med., vol. XXXIII.
3. Maragliano. Trattato italiano di patologia e terapia medica.
4. Koranyi. Real Encyc. d. gesammt. Heilk., 1881.
5. Fraenkel. Spez. Pathol. u. Ther. d. Lungenkrank. Berlin, 1904.
6. Mosler. Deutsch. Arch. f. klin. Med., vol. X.

7. Lépine. Extr. du nouv. dict. de méd. et de chir. prat.
8. Lehmann. Centralbl. f. wissensch. Med., 1868.
9. Banti. Centralbl. f. Bacteriol. u. Parasitenk., 1896.
10. Tiedmann u. Gmelin. Die Verdauung nach Versuchen, 1827.
11. Kufferath. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1880.
12. Luciani. Fisiologia dell'uomo.
13. Fleischl. Ber. d. k. Gesellsch. d. Wissensch. Leipzig, 1874.
14. Kunkel. Ivi, 1875.
15. Harley. LX Cong. dell'Ass. med. britann. a Nottingham, 1892.
Harley. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1893.
16. v. Frey. Verh. d. Congr. f. inn. Med., 1892.
17. Gerhardt. IX Congr. d. inn. Med. Berlin, 1897.
18. Krause. Arch. f. mikrosk. Anat., 1893.
19. Eppinger. Ziegler's Beitr., vol. XXXI.
Eppinger. Ivi, vol. XXXIII.
20. Jagic. Ziegler's Beitr., vol. XXXIII.
21. Bjelussow. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., vol. XIV.
22. Abramow u. Samoilowicz. Virch. Arch., vol. CLXXVI; Virch. Arch., vol. CLXXXI.
23. Eichhorst. Spez. Path. u. Ther.
24. Cohnheim. Allg. Path., 1881.
25. Wermel. Dissertaz. Moscou, 1898.
26. Wertheimer et Lepage. Arch. de physiol. norm. et path., 1897; Arch. de physiol. norm. et path., 1898; Journ. de physiol. et de path. génér., 1899.
27. Lépine et Aubert. Comptes rendus de la Soc. de Biol.
28. Queirolo e Benvenuti. Il Policlinico, sez. med., 1900.
29. Ugolini e Mazzocchi. Il Policlinico, sez. med., 1903.
30. Heidenhain. Hermann's Handb. d. Physiol.
31. Russo-Giliberti e Alessi. Sull' itterizia da riassorbimento intestinale. Palermo 1886.
32. Mya. IV Congr. di med. int.
33. Frerichs. Traité prat. des malad. du foie. Paris, 1862.
34. Minkowski. Verh. d. Congr. f. inner. Med., 1892; Arch. f. exp. Path. u. Pharmac., vol. XXI.
35. Pick. Wiener klin. Wochenschr., 1894; Prager med. Wochenschr., 1895.
36. Liebermeister. Deutsch. klin. Wochenschr., 1893.
37. Hering. Sitz. Ber. d. k. Akad. d. Wissensch. in Wien, vol. 81; Arch. f. mikr. Anat., 1867.
38. Popoff. Virchow's Arch., 1880, vol. LXXXI.
39. Afanassiew. Zeitschr. f. klin. Med., 1883.
40. Kuppfer. Münch. klin. Wochensch., 1889.
41. Pfeiffer. Arch. f. mikr. Anat., vol. XXIII.
42. Nauwerk. Münch. klin. Wochensch., 1897.
43. Marchand. Ziegler's Beitr., 1895.
44. Brovicz. Deutsche. med. Wochenschr., 1897; Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., 1901.
45. Fuetterer. Virchow's Arch., vol. 160.
46. Arnold. Virchow's Arch., vol. 166.
47. Asp. Ber. über d. Verh. d. k. Sächs. Gesell. d. Wissensch. zu Leipzig, 1873.
48. I. W. Fraser and E. Hewat-Fraser. The Journ. of Anat. a. Phys., 1895.
49. Szubinski. Ziegler's Beitr., vol. XXVI.
50. Baldassarri. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., 1896.

51. HOELLDAMPF. Ueber Leberveränderungen bei Typhus abdominalis. Inaug. Diss. Würzburg, 1896.
52. SANARELLI. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1898.
53. PERNICE e RIGGIO. Riforma medica, vol. XVII, 1901.

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. E. MARCHIAFAVA

Contributo allo studio dei sarcomi primitivi del fegato

per il dottor A. NAZARI, aiuto e libero docente.

Ai casi già noti nella letteratura e raccolti in modo completo da Marx, faccio seguire l'illustrazione di due casi di tumore primitivo del fegato di osservazione personale. Tali tumori di natura sarcomatosa in senso lato, mi son sembrati particolarmente degni di nota, oltre che per l'estrema rarità della loro forma anatomica speciale, per il modo completo nel quale mi fu dato di seguirne lo studio così dal punto di vista clinico che anatomo-patologico.

M..... S..... di anni 38, donna di casa; nulla di notevole nell'anamnesi famigliare, maritata; non concepì mai; godette sempre buona salute fino al dicembre del 1899, quando cominciò ad accusare un dolore poco accentuato nell'ipocondrio destro irradiantesi alla spalla dello stesso lato, accompagnato da anoressia, da dimagramento e da uno stato di debolezza generale che andò progressivamente aumentando. I dolori, che da circa dieci giorni erano divenuti fierissimi e quasi continui, la costrinsero a ricorrere all'ospedale, dove entrò il 25 giugno del 1900. All'esame obbiettivo si notava quanto segue: donna di media altezza, molto esile, pelle e congiuntive con una leggerissima tinta subitterica, nulla di anormale a carico degli organi toracici. In quanto agli organi addominali, il fegato, la cui ottusità superiore era nei limiti normali, debordava inferiormente di circa tre dita dall'arcata costale, lungo la linea emiclaveare; presentava un bordo alquanto arrotondito e di consistenza normale: la palpazione più delicata riusciva dolorosa all'inferma; milza non aumentata di volume; nulla a carico dello stomaco e intestino. L'esame del succo gastrico dimostrò la presenza di acido cloridrico libero L'inferma si lagnava di stitichezza. L'esame delle urine dimostrò presenza di traccie di albumina e di traccie di pigmenti biliari. Durante tutta la degenza nell'ospedale l'inferma presentò elevazione di temperatura sui 38° nelle ore della sera, continuò a soffrire di stipsi e dolori fierissimi nella regione del fegato, che rendevano necessario l'uso ipodermico della morfina. Il fegato aumentò progressivamente di volume, e l'inferma morì con fenomeni di esaurimento dopo 20 giorni di degenza, il 15 luglio.

All'autopsia non si riscontrarono lesioni che nel fegato e nei polmoni. Il fegato appariva enormemente ingrandito e a superficie bernoccoluta, per la presenza di nodi di varia grandezza rotondeggianti non ombelicati, e di aspetto emorragico; la superficie di sezione dell'organo metteva in evidenza la presenza di numerosi nodi di grandezza variabile da quella di una arancia a quella di un chicco di canape, e irregolarmente disseminati. I nodi presentavano tutti gli stessi caratteri: apparivano di forma rotondeggiante, ben limitati, di colorito rossastro e costituiti in masse molli di aspetto emorragico. Il tessuto epatico interposto non presentava altre alterazioni all'infuori di un certo grado di stasi. Vie biliari e grossi vasi sanguigni normali. Nei polmoni si riscontrarono quattro o cinque noduli della grossezza di un cece rotondi di aspetto emorragico, aventi in una parola gli stessi caratteri di quelli riscontrati nel fegato. Apparecchio uro-genitale completamente normale.

Per le ulteriori ricerche microscopiche, frammenti dei nodi maggiori e alcuni dei nodi più piccoli in totalità vennero fissati in alcool assoluto. In seguito vennero inclusi in paraffina, sezionati al microtomo, colorati con emallume od ematossilina e eosina, con carminio boracico ed alluminoso, e con bleu di metilene. Furono anche usate le colorazioni della fibrina e delle fibre elastiche secondo

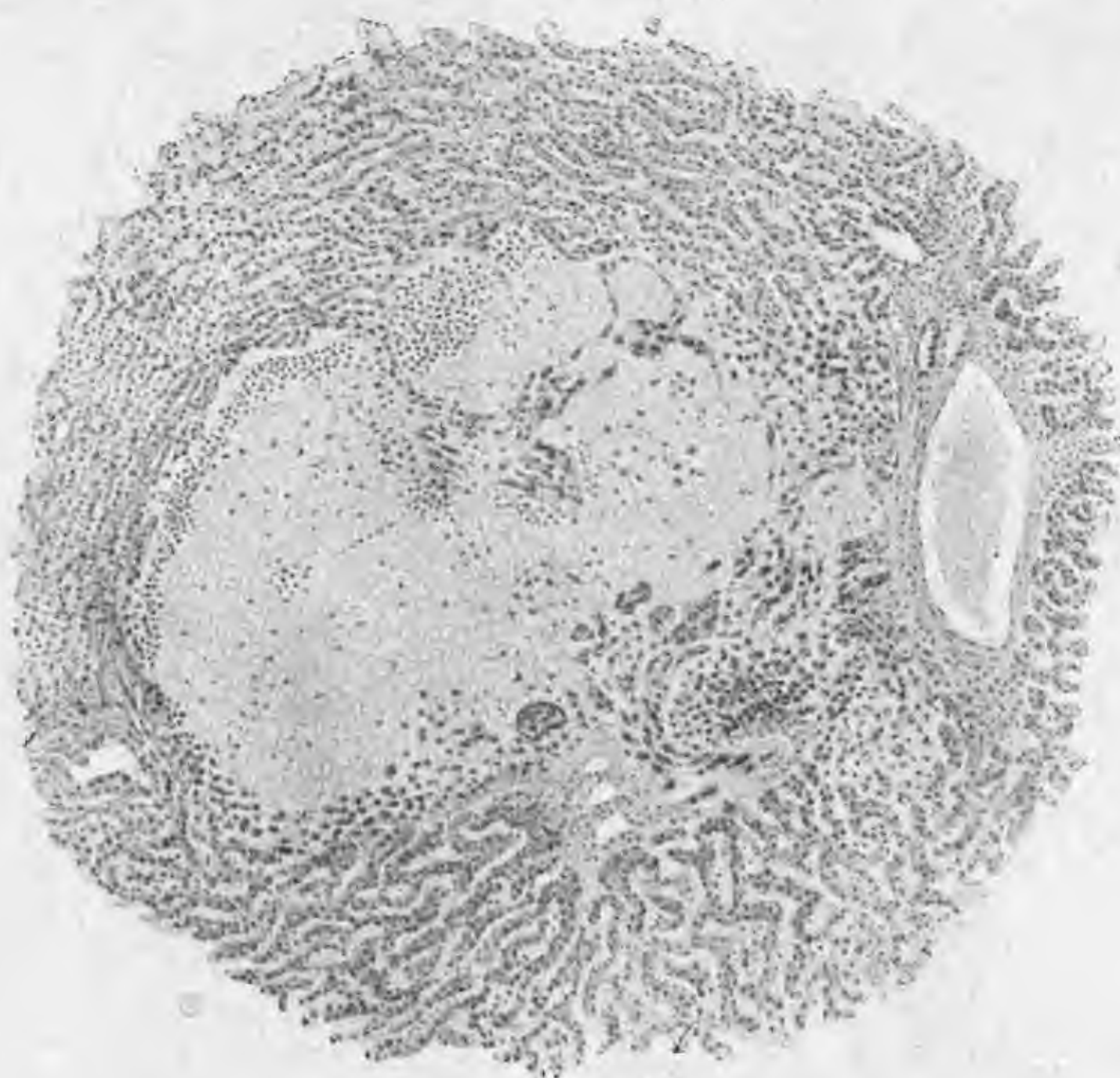



FIG. 1. — Piccolo nodulo emorragico nel fegato.

Weigert. L'esame microscopico diede il seguente risultato: i nodi dei quali il tessuto epatico appariva disseminato risultavano costituiti in massima parte da sangue stravasato, i cui elementi morfologici, laddove non era avvenuta la coagulazione, apparivano ben conservati. In altri punti si vedevano abbondanti coaguli fibrinosi a strie parallele e concentriche. I nodi erano limitati in alcuni punti della loro periferia direttamente da tessuto epatico, mentre in altri punti il tessuto epatico stesso appariva rivestito da elementi cellulari di nuova formazione isolati o raccolti in gruppi di dimensioni varie generalmente piccole. Elementi cellulari simili si vedevano spesso in numero considerevole isolati o in gruppi come dissociati nell'interno delle masse sanguigne costituenti la parte principale dei nodi. In taluni punti i nodi stessi erano limitati dal tessuto connettivo degli spazi triangolari alquanto ispessito e più compatto del normale, rivestito anch'esso per alcuni tratti dagli elementi di nuova formazione. Tale connettivo si presentava infiltrato nel suo spessore anche ad una certa distanza dei nodi emorragici, da elementi neoplasici isolati o in piccoli gruppi entro spazi linfatici o lungo l'av-

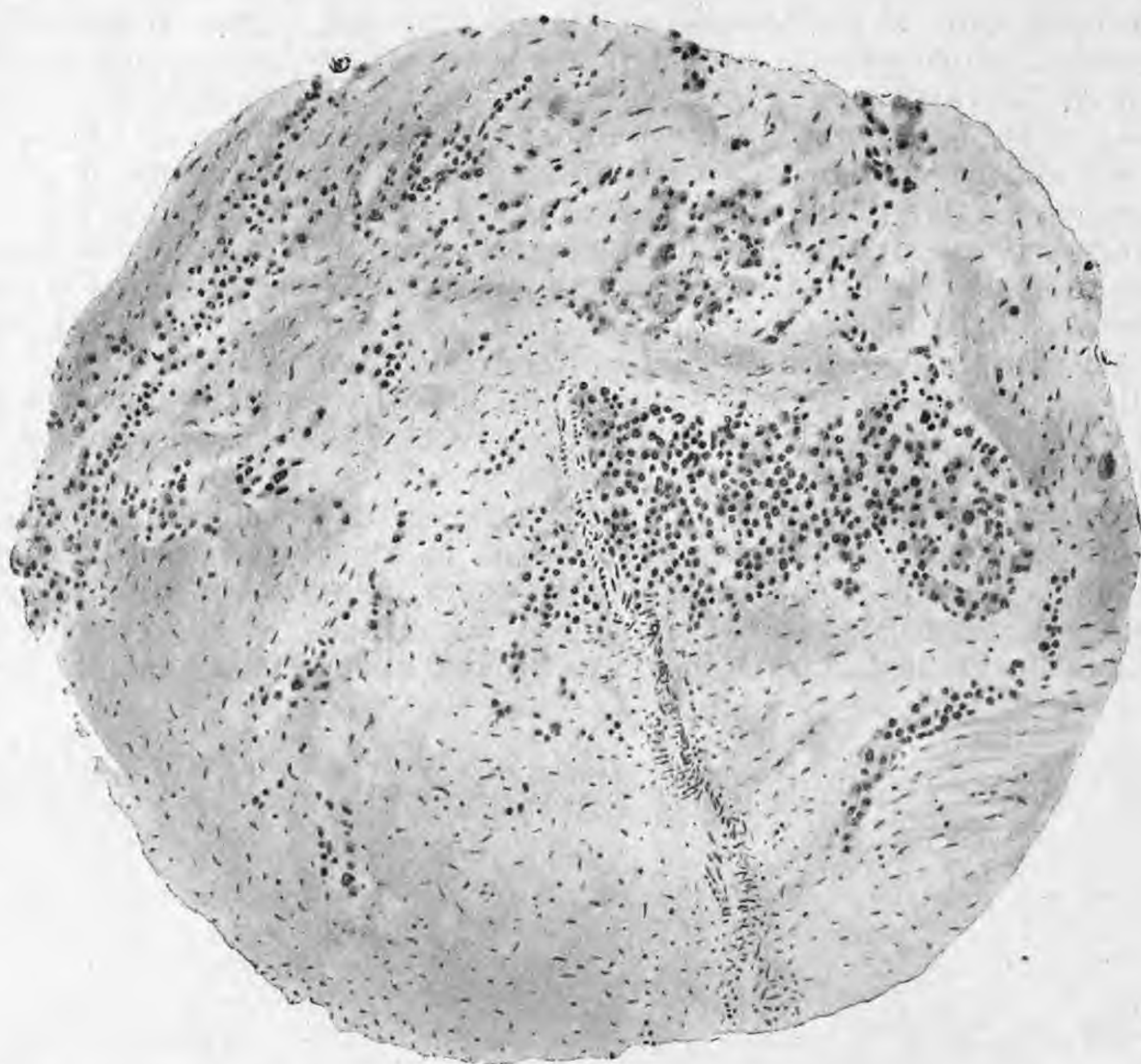



FIG. 2. — Infiltrazione neoplasica del connettivo degli spazi triangolari del fegato.

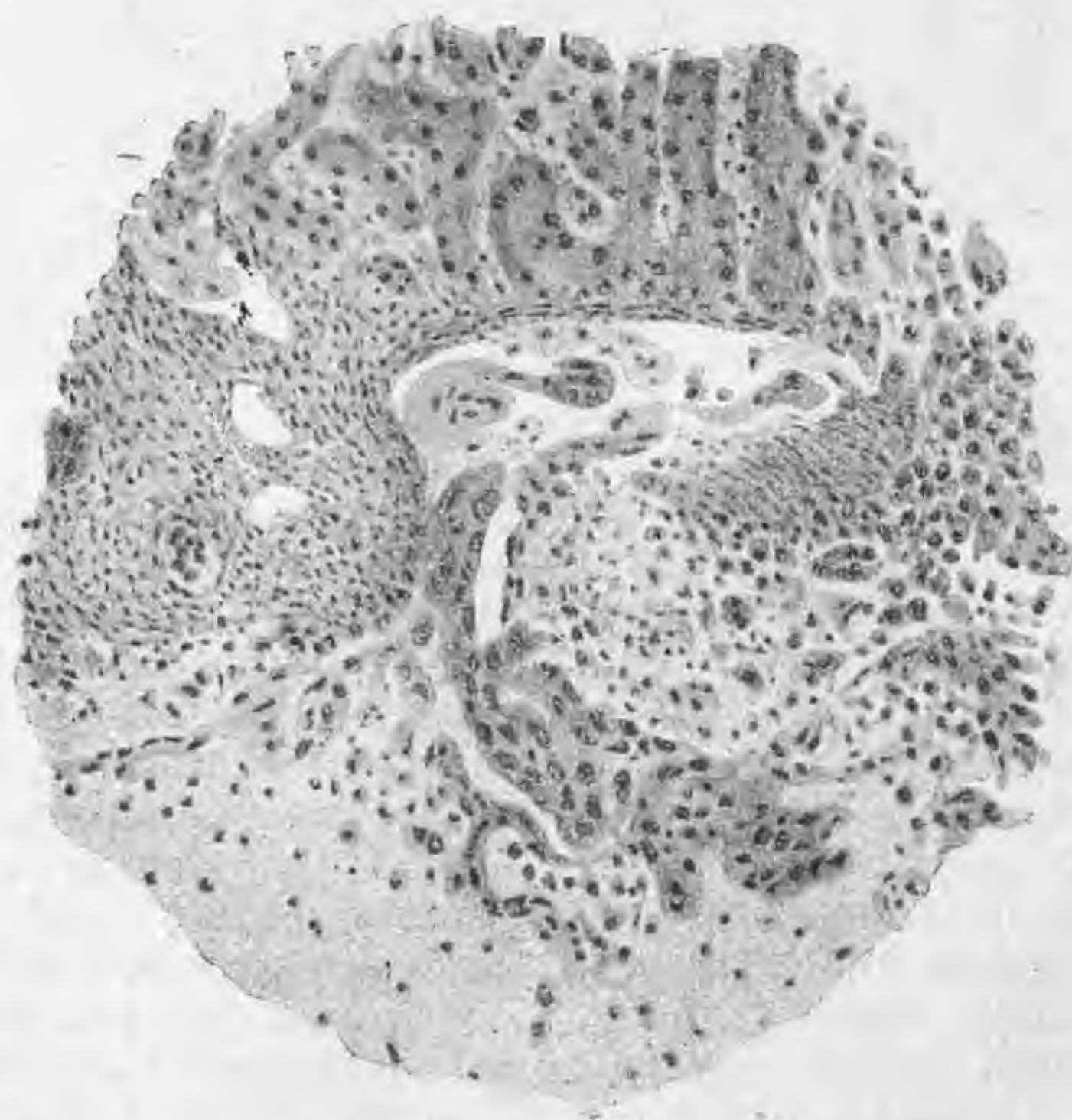



FIG. 3. — Vaso sanguigno contenente masse neoplasiche e apertosi in una lacuna emorragica.

ventizia dei vasi sanguigni. Alcuni dei vasi sanguigni si presentavano in sezione trasversa con il loro lume ripieno di cellule neoplasiche le quali però non contraevano aderenze con le pareti dei vasi stessi, che presentavano il loro endotelio conservato e di aspetto normale. Il connettivo degli spazi triangolari si presentava anche infiltrato da numerosi elementi carichi di un pigmento ocraceo in forma di piccoli granuli o di zolle che dava evidenti le ordinarie reazioni del ferro (emosiderina). Il tessuto epatico compreso fra i nodi emorragici presenta i segni di una stasi di grado avanzato con dilatazione dei capillari sanguigni in alcuni punti così notevole da dare al tessuto un aspetto angiomatoso. Le cellule epatiche erano ora di aspetto normale, o semplicemente atrofiche per compressione, ora con infiltrazione grassa più o meno avanzata, ora completamente necrotiche. Tanto il tessuto epatico ben conservato, come quello degenerato e necrotico presentava in vicinanza dei nodi emorragici una ricchissima infiltrazione di leucociti polinucleati. Non esisteva un vero processo cirrotico; solo in alcune zone il connettivo degli spazi triangolari era, come già notavo, considerevolmente aumentato di spessore, sclerotico, con scarsi elementi fissi a nucleo allungato, e si presentava infiltrato dal tessuto neoformato che appariva ora in forma di piccoli nodi e ora stava a rivestire irregolarmente fenditure allungate di varia ampiezza

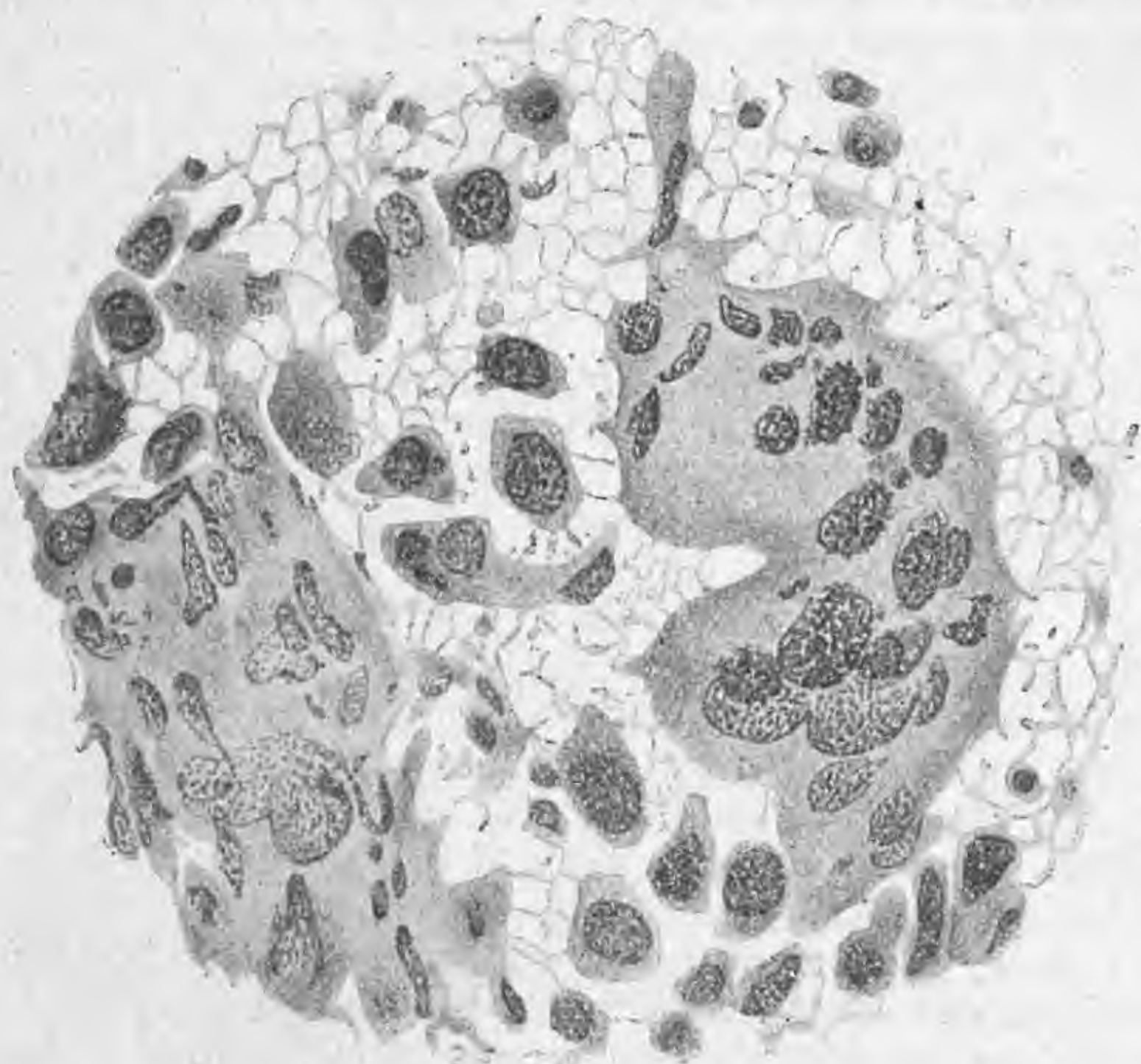



FIG. 4. — Elementi del tumore: cellule isolate e forme sinciziali.

nello spessore del connettivo stesso; tali fenditure vanno considerate con grande probabilità come spazi linfatici. Nello spessore del connettivo si vedeva talora l'infiltrazione neoplasica aderire intimamente all'avventizia dei vasi arteriosi. Occorreva anche talora di vedere alla periferia di alcuni dei nodi emorragici vasi sanguigni di medio calibro aperti come se si fossero ulcerati dentro la cavità emorragica, e di vedere sporgere dall'apertura del vaso gruppi di cellule neoplasiche mentre altre uguali se ne scorgevano nel lume del vaso e nell'interno della lacuna sanguigna. Commiste al sangue ed agli elementi neoplasici nell'interno delle lacune sanguigne si trovavano numerose cellule endoteliali desquammate a lunghe code di aspetto completamente normali. Le dimensioni più frequenti delle cellule epatiche variavano fra mcr. 10 × 15 e mcr. 20 × 25. Anche la forma e i caratteri istologici dei nuclei variavano considerevolmente: in generale essi erano di forma rotondeggiante, abbastanza regolare, ma se ne trovavano anche di forma fusata, a biscotto, lobata, ecc. Avevano un diametro massimo variante tra 5 e 20 mcr.

I nuclei più piccoli presentavano generalmente una tinta intensa, omogenea, senza struttura riconoscibile; alcuni fra questi e i nuclei di dimensioni maggiori avevano invece un evidente reticolo e numerosi granuli di cromatica di varia grandezza. Non era raro riscontrare figure cariocinetiche in vari stadi. Specialmente in corrispondenza delle pareti degli spazi sanguigni, ed aderenti a questi si vedevano grossi elementi con due e più nuclei e sincizi di forma assai varia ed irregolare con cinque, dieci e persino venti nuclei. I nuclei di queste formazioni sinciziali presentavano alterazioni considerevoli della loro forma dovute alla compressione reciproca. Il protoplasma abbondante degli elementi sinciziali presentava gli stessi caratteri del protoplasma degli elementi neoplasici isolati. Tanto le forme sinciziali, quanto gli elementi isolati che si trovavano dissociati e commiste al sangue delle lacune emorragiche presentavano alterazioni regressive di vario grado del loro plotoplasma e dei loro nuclei che andavano da un leggero intorbidamento e vacuolizzazione e da una cromatolisi di grado leggero fino alla necrosi totale dell'elemento. I noduli metastatici dei polmoni presentavano caratteri istologici perfettamente identici a quelli dei nodi primitivi del fegato. Gli alveoli polmonari e il tessuto connettivo interstiziale del polmone in vicinanza dei noduli neoformati apparivano rispettivamente ripieni e infiltrati di elementi cellulari carichi di emosiderina. La colorazione alla Weigert della fibrina metteva in rilievo la presenza di essa in grande quantità in forma di reticolo finissimo o di reticolo più grossolano nell'interno dei nodi emorragici e nell'interno dei capillari sanguigni e dei vasi sanguigni minori del fegato all'intorno degli stessi nodi neoplasici. La colorazione alla Weigert per le fibre elastiche non metteva in rilievo che alterazioni meccaniche in questo tessuto in rapporto con lo sviluppo dei nodi emorragici.

D..... P...., di anni 53, contadino, ammogliato. Il padre morì all'età di 90 anni, la madre, un fratello e due sorelle sono morti, sembra, per malattia di cuore. L'infermo ha goduto sempre buona salute; non è mai stato bevitore e non soffrì mai di malattie veneree e sifilitiche. All'età di 35 anni prese moglie da cui ebbe tre figli, due dei quali morirono in tenera età. A 37 anni soffrì di febbri malariche.

Riguardo alla presente malattia racconta che da circa due mesi cominciò ad avvertire leggero dolore puntorio non continuo nell'ipocondrio destro. Tale dolore si manifestava specialmente due o tre ore dopo i pasti ed era accompagnato da un senso di peso allo stomaco. Circa un mese prima dell'ingresso, l'infermo avvertì la comparsa di una tumefazione in corrispondenza dell'ipocondrio destro. Il dolore era andato progressivamente aumentando, tanto da impedire al paziente qualsiasi lavoro, e da costringerlo a ricorrere all'ospedale dove fu accolto il 10 aprile 1904. L'esame obbiettivo diede i seguenti risultati. Individuo di costituzione normale, cute e mucosa visibili alquanto pallide, masse muscolari flaccide e pannicolo adiposo discretamente sviluppato. Assenza di ittero; nulla a carico degli organi toracici. All'esame dell'addome la regione epatica appariva prominente e si constatava in essa verso la linea mediana, una enorme tumefazione spostabile nei movimenti respiratori e facente corpo col fegato. La superficie di questo organo si presentava dura, poco elastica, grossolanamente bernoccoluta, dolente ed ottusa. Il margine inferiore del fegato si percepiva ottuso, duro e irregolare; l'ottusità epatica raggiungeva in alto il margine superiore della quinta costa lungo la linea emiclaveare. Inferiormente il fegato debordava di circa 4 dita dall'arcata costale. La milza non era aumentata di volume. I dolori e la tumefazione del fegato andarono progressivamonte aumentando e l'infermo morì con fenomeni di esaurimento il giorno 8 giugno 1904, dopo circa due mesi di degenza e dopo quattro mesi dall'inizio della malattia.

L'autopsia eseguita nel modo più scrupolosamente completo, non rilevò alterazioni degne di nota che a carico del fegato. Questo si presentava enormemente ingrandito, la superficie appariva liscia con numerosi nodi rilevati poco sporgenti, di grandezza varia da quella di una arancia a quella di una noce, tali nodi si trovano specialmente in corrispondenza del lobo sinistro e della faccia inferiore del fegato, mentre il destro appariva straordinariamente e uniforme-

mente ingrandito. Sulla superficie di taglio non si riconosceva quasi traccia di tessuto epatico normale. Il lobo destro appariva costituito in massima parte da un tessuto grigiastro di aspetto granitico. Nello stesso lobo destro, ma specialmente nel sinistro apparivano i nodi la cui presenza era già stata rilevata allo esame esterno, alcuni di questi si presentavano di un colorito giallastro roseo, altri più numerosi avevano lo stesso aspetto grigiastro granitico del lobo destro. Infine notavansi quattro o cinque nodi, uno dei quali della grandezza di una piccola arancia di colore nero ebano. Passando le dita sulla superficie di sezione di questi ultimi nodi esse rimanevano tinte da un succo nero seppia. In nessun altro organo si riscontrò traccia di neoplasma. Frammenti presi dal fegato e scelti con cura da tutte le parti dell'organo che presentavano i diversi caratteri macroscopici descritti, vennero fissati in alcool assoluto per le ulteriori indagini microscopiche. Furono inclusi in paraffina, sezionati al microtomo e colorati con ematossilina od emallume ed eosina, e col carminio boracico ed alluminoso. Fu anche eseguita la colorazione delle fibre elastiche col metodo di Weigert. Ai vari aspetti presentati dalle diverse parti del tumore all'esame macroscopico, corrispondevano reperti istologici notevolmente diversi. I nodi affatti privi di pigmento che rappresentavano la parte minore del tumore, avevano una struttura

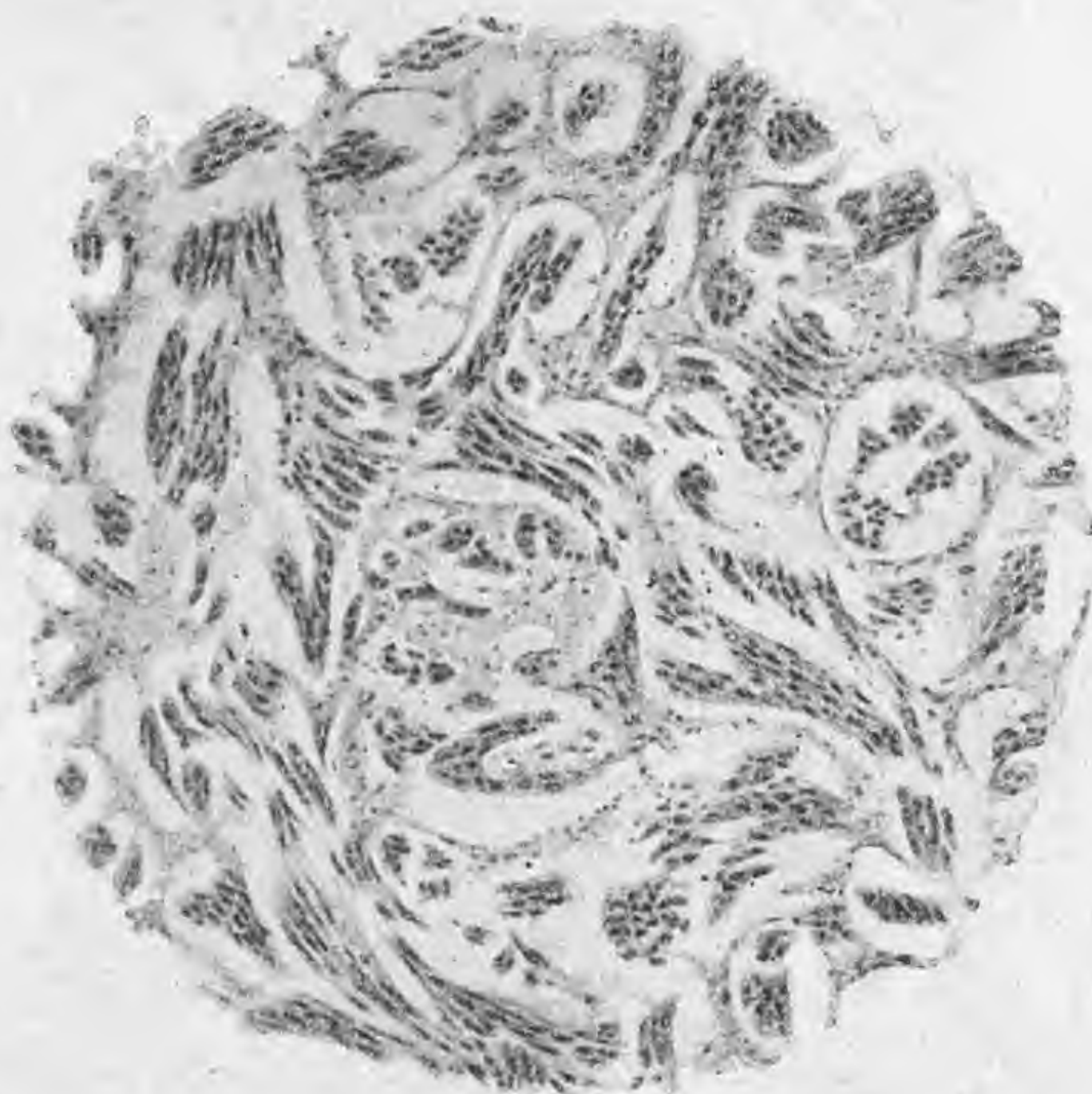



FIG. 5. — Struttura alveolare del tumore in una zona priva di pigmento.

nettamente alveolare: gli alveoli di piccole dimensioni erano limitati da connettivo lasco a fibrille esili, in mezzo alle quali notavansi scarse cellule epatiche isolate con alterazioni regressive più o meno profonde del protoplasma e del nucleo. Le cavità degli alveoli di forma varia, generalmente allungata e irregolare, apparivano nelle sezioni per un terzo vuote e per due terzi ripiene di piccoli elementi cellulari neoplasici di figura fusata così addensati da sembrare fusi tra loro onde riesciva impossibile il determinarne con precisione le dimensioni. I nuclei di questi elementi di forma più o meno allungata apparivano intensamente colorati, ma senza un evidente reticolo di cromatina.

Le dimensioni di questi nuclei variavano tra micron 10×3, micron 15×3. Questi nodi neoplasici non pigmentati si continuavano senza limiti distinti e senza una capsula connettivale dal tessuto epatico circostante i cui elementi presentavano soltanto in vicinanza dei nodi stessi alterazioni regressive di vario grado di origine meccanica. Nella massa dei nodi neoplasici non erano ricono-

scibili vasi sanguigni, ed i vasi sanguigni del tessuto epatico circostante non si presentavano notevolmente alterati, nè mostravano rapporti intimi con gli elementi di nuova formazione. Le estese zone nelle quali (specialmente nel lobo destro) la neoformazione appariva macroscopicamente come infiltrata, e di aspetto grigiastro granitico a grani finissimi, presentavano all'esame microsco-

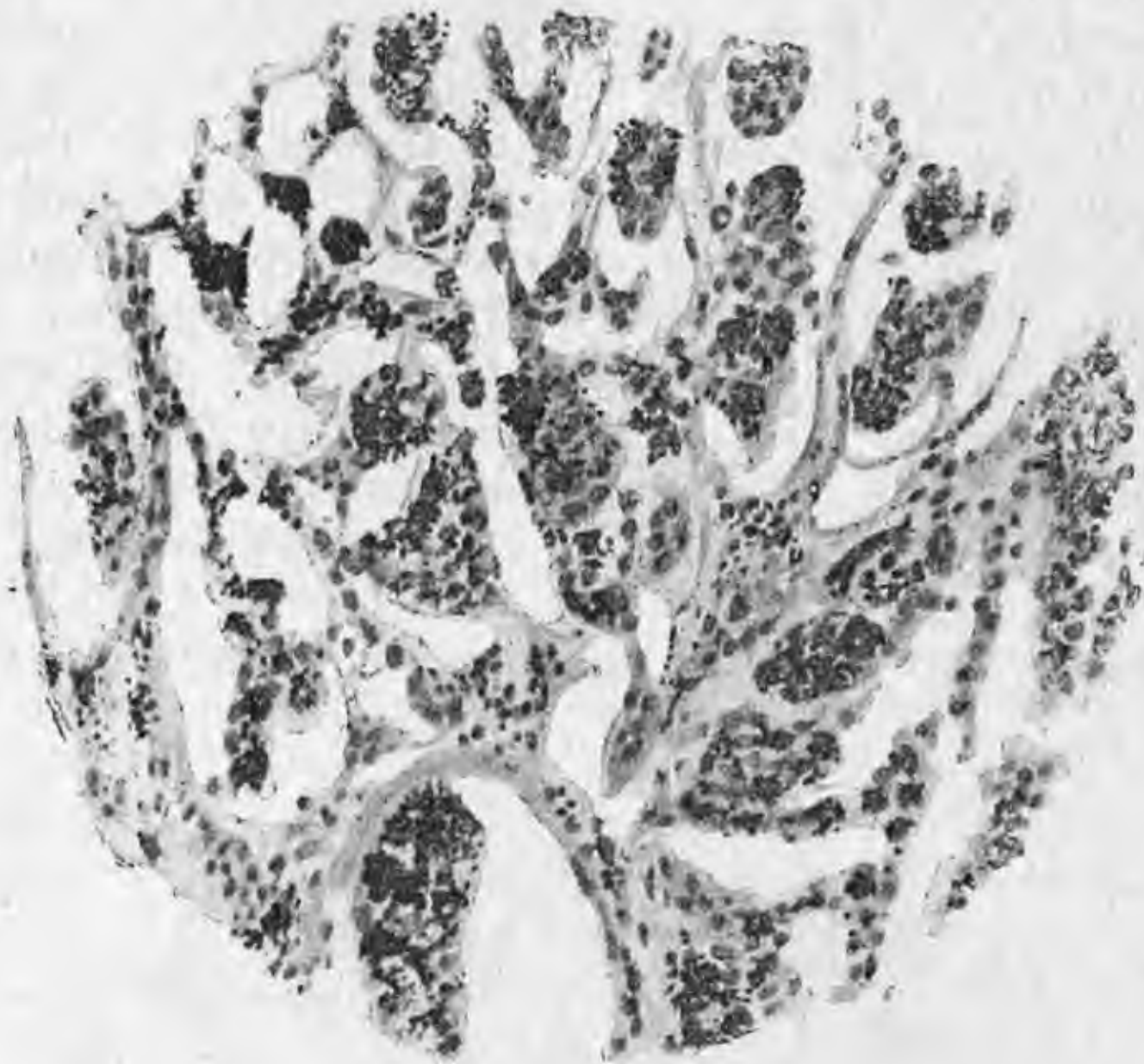



FIG. 6. — Struttura del tumore in una delle zone di aspetto granitico.

pico la stessa struttura alveolare dei nodi non pigmentati. Gli elementi cellulari contenuti nelle cavità alveolari, presentavano anch'essi una struttura fusata, ma

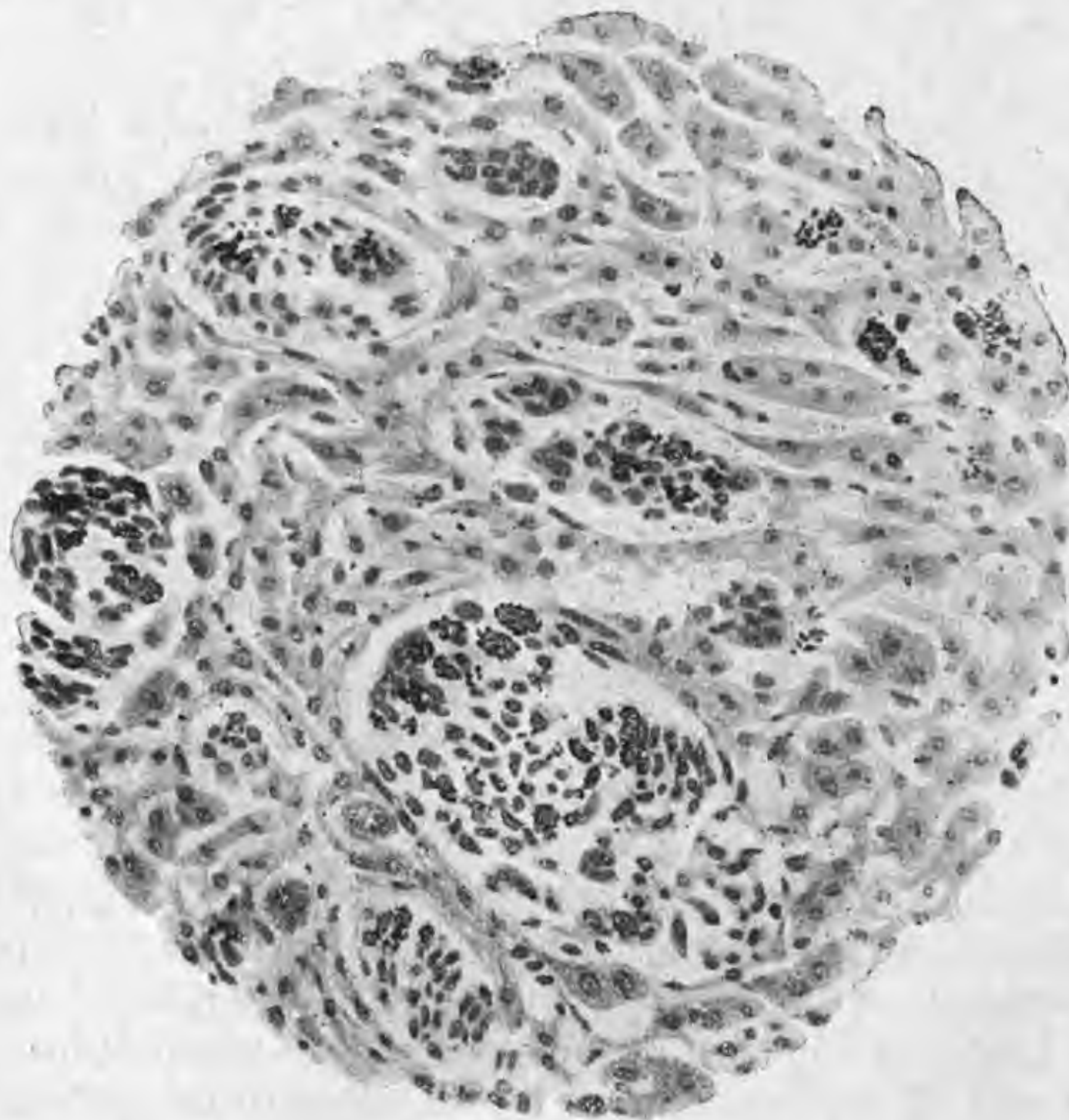



FIG. 7. — Infiltrazione del tessuto epatico alla periferia di un nodulo neoplasico.

con una tendenza manifesta a divenire globosa. I loro nuclei che si presentavano più poveri di cromatina dei nuclei degli elementi dei nodi non pigmentati, e che assumevano colorati con l'ematossilina una tinta notevolmente più azzurra

e meno violetta di quella dei nuclei di detti elementi, misuravano in media micron 10 × 4. Occorreva anche di vedere quà e là fra gli elementi fusati del tumore, qualche rara cellula di figura rotondeggiante del diametro medio di micron 15 con 2, 3 ed anche 5 nuclei, rotondeggianti spesso sovrapposti gli uni agli altri, aventi un diametro vario tra 4 e 6 micron. Sempre nelle parti di aspetto granitico si trovavano commiste in varie proporzioni elementi privi di pigmento ed elementi pigmentati. Questi ultimi contenevano un pigmento che nei granuli più minuti apparivano di colorito giallognolo e nei granuli maggiori e quando era in grosse zolle, si presentava di colorito bruno giallastro.

Le travate connettivali corrispondenti agli spazi triangolari presentavano infiltrazioni lineari degli elementi del tumore, pigmentati e privi di pigmento, specialmente numerosi intorno all'avventizia dei vasi sanguigni decorrenti nell'interno delle travate stesse. In queste erano ancora riconoscibili porzioni di vasi biliari senza notevoli alterazioni. Nei nodi del tumore di colorito nero, la forma degli elementi e le particolarità strutturali non erano più riconoscibili per la straordinaria quantità di pigmento. Si poteva solo rilevare una struttura a cordoni cellulari intensamente pigmentati e molto ravvicinati tra loro. Soltanto in alcune porzioni corrispondenti alla periferia dei nodi melanotici del tumore, in vicinanza delle travate connettivali maggiori, era dato riconoscere alcuni nuclei degli elementi neoplasici che si presentavano di figura ovoidale e che assumevano, come i nuclei degli elementi fissi delle travate connettivali, una manifesta

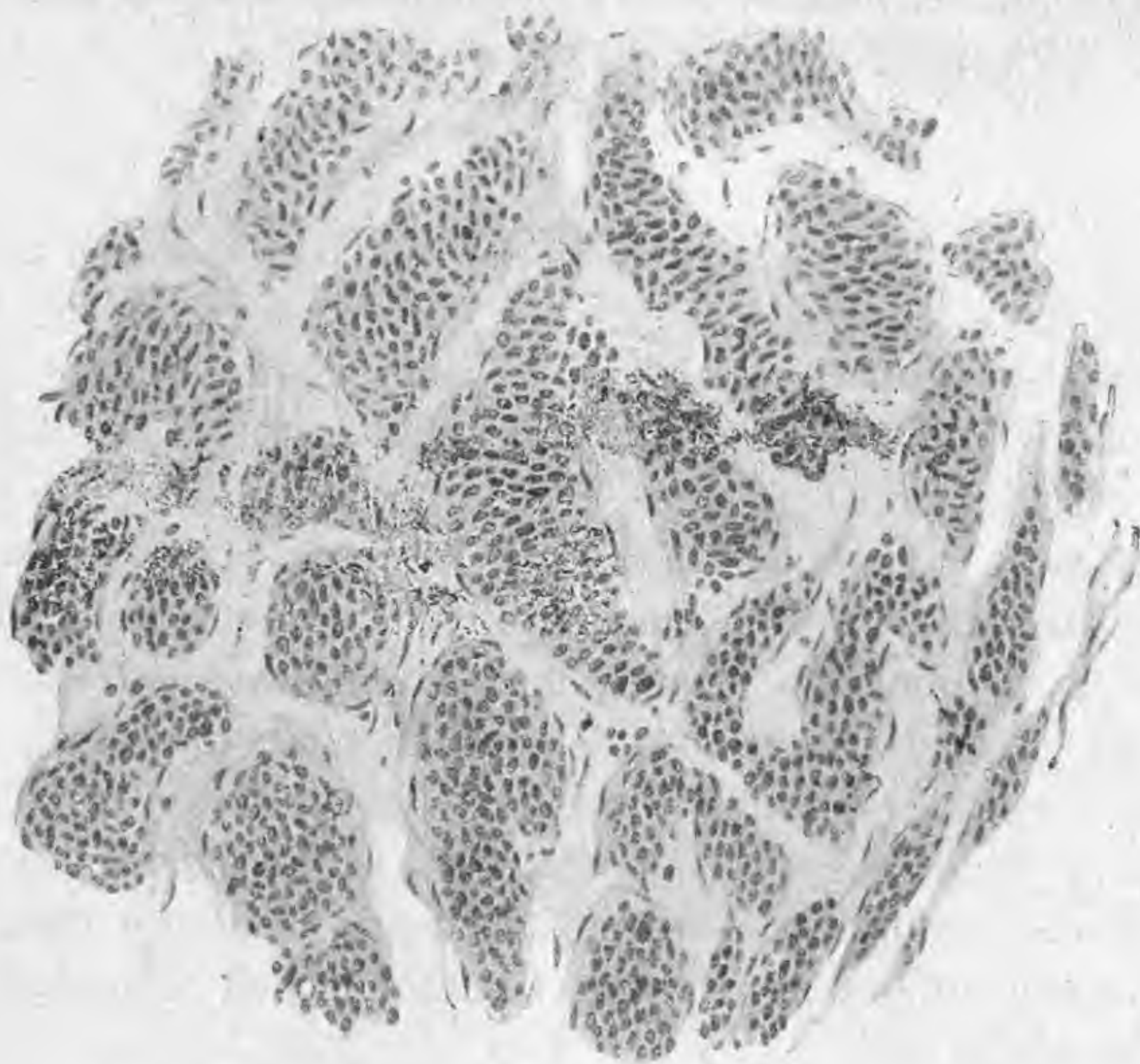



FIG. 8. — Struttura del tumore in corrispondenza delle parti più intensamente pigmentate (preparato decolorato con acqua di cloro e colorato con ematossilina ed eosina).

colorazione azzurra che contrastava con la colorazione più violetta dei nuclei delle cellule epatiche circostanti e dei nuclei delle parti non pigmentate della neoformazione. Per vedere più a dentro nella struttura istologica delle parti melanotiche delle neoformazioni, abbiamo proceduto alla decolorazione delle sezioni facendo uso del metodo Cipollone, Frammenti del tessuto neoplasico pigmentato vennero inclusi a questo scopo in celloidina e le sezioni vennero immerse in una soluzione di ipoclorito di calcio; invece di fare uso della soluzione concentrata di tale sostanza, come consiglia Cipollone, che ci rendeva le sezioni

friabili, adoperammo una soluzione molto diluita che ottenevamo con 5 o 6 goccie di una soluzione satura e filtrata di ipoclorito di calcio del commercio in un vetrino di orologio pieno di acqua distillata. In questa soluzione le sezioni si scolorano quasi completamente e senza alterazioni della loro consistenza, dopo una immersione della durata di circa due ore.

In seguito le sezioni venivano accuratamente lavate con acqua distillata e colorate con ematossilina ed eosina.

Questo artificio di tecnica ci permise di mettere in rilievo le seguenti particolarità strutturali importanti per stabilire la natura isto-patologica della neoformazione: i cordoni cellulari che la costituivano nelle parti melanotiche apparivano nelle sezioni colorate come risultanti di numerosi elementi stipati di figura ovoide alquanto allungata, con scarso protoplasma a limiti poco distinti e con nuclei anche essi ovoidali aventi in media dimensioni di micron 8×4. Questi nuclei, all'infuori di una colorazione pallida attribuibile forse in parte al metodo di decolorazione usato, non presentavano all'infuori di qualche vacuolo alterazioni regressive considerevoli. Tali alterazioni apparivano invece assai accentuate in alcune porzioni centrali dei nodi melanotici nei quali tutti gli elementi costituenti i cordoni cellulari erano in preda ad alterazioni necrotiche più o meno avanzate.

Nelle parti a struttura ben conservata i cordoni cellulari apparivano circondati alla loro periferia da cellule endoteliali allungate, limitanti piccoli spazi interposti fra i singoli cordoni, aventi l'aspetto di tanti capillari nei quali era dato talora di scorgere elementi morfologici del sangue.

CONCLUSIONI.

La descrizione del nostro primo caso collima perfettamente con quella che Marx dà del tumore epatico da lui per il primo descritto. La somiglianza dei due casi è perfetta così dal punto di vista clinico che anatomo-patologico. Nel caso di Marx si trattava di un uomo di 52 anni, la nostra paziente aveva 38 anni: tanto l'uno che l'altro non presentavano nulla di notevole nel gentilizio, nè nell'anamnesi remota. La malattia attuale che, a giudicare dall'inizio dei sintomi, aveva avuto nel caso di Marx un decorso di circa due mesi, era durata nel nostro sei mesi e mezzo, ed aveva presentato in ambo i casi i sintomi di un neoplasma *mali moris* del fegato. Tale era stata la diagnosi clinica, confermata dal reperto anatomo-patologico, che dimostrò come il tumore fosse primitivo del fegato. Salvo piccole differenze, il reperto anatomico ed isto-patologico dei due casi può dirsi identico.

Anche nel nostro caso trattavasi di un tumore che ricordava assai da vicino così macroscopicamente che microscopicamente l'aspetto e la struttura del corioepitelioma. Il non avere la nostra inferma mai concepito, la mancanza di qualsiasi traccia di una neoformazione primitiva negli organi genitali, e la presenza di un certo numero di caratteri istologici posti già in rilievo e giustamente valutati dal Marx, ci fa ritenere che anche il tumore primitivo del fegato da noi descritto, pur avendo molti punti in comune col corioepitelioma, non abbia nulla a che fare con questa specie di tumore e sia da considerare, al pari di quello dell'autore citato, come un emo-angiosarcoma.

Il nostro secondo caso conferma la reale esistenza, spesso contraddetta, di

un melanosarcoma primitivo del fegato. La malattia insorta in un uomo di 53 anni ebbe una durata di 4 mesi, e decorse con la sindrome clinica caratteristica di un tumore maligno del fegato a sviluppo rapidissimo. L'autopsia eseguita nel modo più scrupolosamente completo permise di escludere assolutamente qualsiasi traccia di neoplasma in altri organi all'infuori del fegato. Il tumore presentava un aspetto macroscopico svariatissimo, a cui corrispondeva un reperto macroscopico egualmente vario delle diverse parti non pigmentate o pigmentate in grado maggiore o minore.

Non sarebbe stato certamente facile il pronunciarsi sulla natura speciale del nostro tumore se le parti di esso più intensamente pigmentate, sottoposte alla azione decolorante dell'ipoclorito di calcio e consecutivamente colorate con ematossilina ed eosina, non ci avessero rivelato una struttura a cordoni cellulari circondati da cellule endoteliali limitanti spazi a forma di capillari contenenti sangue, caratteristica di quella specie di tumori che vanno col nome di angiosarcoma. È specialmente in base a tale struttura che ci crediamo autorizzati a considerare il tumore da noi descritto come un emo-angiosarcoma e precisamente come un peritelioma melanotico o cromatoforoma periteliale (Ribbert).

BIBLIOGRAFIA.

H. Marx. *Ueber das primäre Sarcom der Leber*. Centralbl. f. Allg. Path. u. Path. Anatomie Bd. XV, s. 433, 1904.

Lo stesso. *Ueber einen eigenartigen primären Tumor der Leber etc.* Beiträge zur Path. Anat. u. Allg. Path., Bd. XXXVI, s. 585, 1904.

IV.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma
diretto dal prof. E. Marchiafava

Contributo allo studio delle neoformazioni epiteliali associate a cirrosi del fegato

per il dottor A. NAZARI, aiuto e libero docente.

Durante gli anni accademici 1900-1901-1902 su 1103 autopsie, capitarono al tavolo anatomico nell'Ospedale di S. Spirito 8 casi di cirrosi epatica con neoformazioni epiteliali primitive del fegato. Di parecchi di questi casi possediamo storie cliniche molto particolareggiate essendo stati gli ammalati soggetto di studio speciale nella Clinica o nelle corsie dell'Ospedale. Di altri casi non possediamo che scarse notizie anamnestiche. In tutti l'autopsia fu eseguita

nel modo più rigorosamente completo per la Scuola d'Anatomia patologica e la diagnosi fu confermata o stabilita con un accurato esame microscopico.

I pezzi che servirono per lo studio microscopico vennero fissati in alcool assoluto, inclusi in paraffina e le sezioni furono colorate con emallune ed eosina, ematossilina, safranina, ecc.

Sebbene, come risulta dall'esperienza della nostra Scuola d'Anatomia patologica, l'affezione della quale ora ci occupiamo non sia molto rara, pure la letteratura medica non registra che un numero relativamente scarso (circa un centinaio) di casi illustrati.

Non ci sembra quindi priva di interesse l'illustrazione dei casi da noi osservati, e di questi facciamo seguire le storie cliniche ed i reperti anatomici.

Caso I. — S..... M..... di anni 61. Nativa di Ascoli Piceno. L'inferma narra che la madre morì a 51 anni in seguito a malattia infettiva cominciata in un dito. Quattro fratelli morirono in tenera età. Un altro a 58 anni, di malattia di sto-

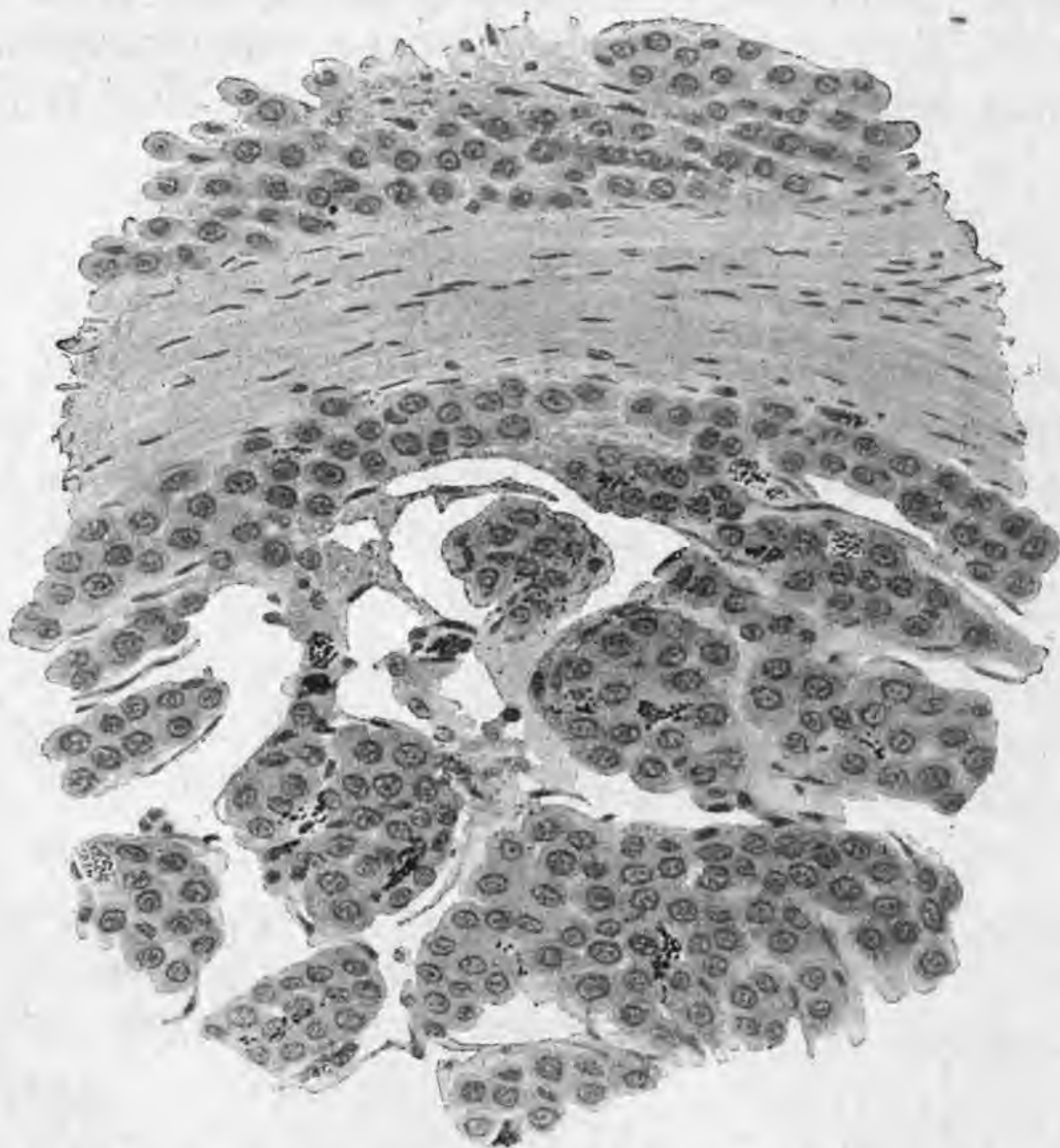



Fig. 1. — In alto il parenchima epatico normale diviso da una spessa capsula fibrosa dalla neoformazione adenomatosa.

maco ed era strenuo bevitore. La mestruazione cominciata a 14 anni seguì regolarmente. Non ebbe gli esantemi dell'infanzia. A 17 anni andò a marito; dopo un anno e mezzo partorì un feto morto, a 7 mesi. Dall'età di 27 anni, le mestruazioni si fecero dolorose, senza che l'inferma ne sappia indicare la causa. Nel settembre del 1870 essendo vivandiera dell'esercito italiano, contrasse febbri diagnosticate come malariche a tipo quotidiano che durarono 20 giorni Si ripeterono dopo un mese a tipo terzanario, e guarirono spontaneamente. Due mesi dopo andò a Capua ed ammalò di nuovo di febbri malariche che guarirono spontaneamente, dopo 5 o 6 mesi. All'età di 51 anni soffrì di una bronchite che le durò un mese. Nell'inverno del 1900 ammalò di nuovo di bronchite. Menò sempre vita strapazzata come vivandiera, e fu sempre

dedita al vino. Fu sempre delicata di stomaco ed ogni più piccolo stimolo le provocava nausea e talora il vomito. La malattia attuale cominciò nel mese di ottobre 1900 con disturbi gastrici e dolore gravativo nell'epigastrio. L'inappetenza gli crebbe fino a non potersi cibare che di liquidi, ed il dolore all'epigastrio si accentuò sempre più. Aveva vomito quotidiano, ebbe quindi diarrea. Nel mese di novembre 1900 ebbe feci picee. Dieci giorni prima dell'ingresso in Clinica cominciò ad essere itterica. I vomiti ammontarono fino a 20 volte al giorno. A dire dell'inferma in questi ultimi tempi erasi dimagrita molto. Viene accolta in Clinica il 26 gennaio 1901. Muore il 7 febbraio 1901.

L'esame obbiettivo fa notare ittero diffuso. Nell'addome le vene sottocutanee sono molto appariscenti. La consistenza del fegato è aumentata, la superficie irregolare, bernoccoluta di consistenza lapidea. Il volume del fegato è aumentato.

FIG. 2. — Sincizio epiteliale risultante dalla fusione delle cellule epiteliali della neoformazione.

L'ottusità relativa sulla parasternale è al 3° spazio; sull'emiclaveare sotto la 4ª costola; sull'ascellare media al 6° spazio. Il margine inferiore nell'ascellare anteriore è a 2 cm. sotto l'arcata costale, sulla parasternale a 4 cm. sotto l'arcata, sulla linea mediana a 5 cm. sopra la cicatrice ombelicale. Nelle urine non si rinviene albumina.

Autopsia. — Cadavere non molto denutrito, notevolmente itterico. Vie biliari normali alquanto dilatate. Assenza di calcoli. Il fegato, alquanto aumentato di volume, pesa grammi 1225. La superficie è cosparsa di granulazioni molli, grigie, grigio-rosee, giallastre, verdastre. Sulla superficie di sezione le granulazioni appaiono anche grigie, grigio-rossastre chiazzate di rosso, alcune molli encefaloidi. Fra le granulazioni il tessuto epatico presenta l'aspetto di una cirrosi monolobulare, anzi in alcuni punti si vede un tessuto liscio in mezzo al quale sono particelle di lobi epatici, come se questi fossero stati divisi dal connettivo. La vena porta è occupata per circa $^2/_5$ da una trombosi neoplastica. Le vene sopra epatiche sono libere. Leggero tumore di milza con perisplenite.

Diagnosi anatomica. — Cancro infiltrato primitivo del fegato. Cirrosi monolobulare. Trombosi cancerosa parziale della vena porta. Leggero tumore cronico di milza.

Esame microscopico. — La struttura lobulare caratteristica del fegato, resa ancor più distinta da un processo di cirrosi monolobulare si alterna, nelle sezioni microscopiche con noduli di varia grandezza, di figura rotondeggiante od ovoide. Questi noduli sono distinti dal circostante tessuto epatico cirrotico per uno strato abbastanza spesso di tessuto connettivo fibroso, compatto, che li avvolge quasi a guisa di capsule. Questo connettivo si continua con quello degli spazi triangolari: si mostra abbastanza ricco di elementi cellulari con qualche chiazza di infiltrazione parvicellulare e lascia riconoscere nel suo spessore un certo numero di canalicoli biliari neoformati. Le neoformazioni nodulari risultano costituite da travate o da spessi gettoni epiteliali variamente curvi o ramificati, che in alcuni noduli appaiono separati tra loro da ampi canali sanguigni, rivestiti di

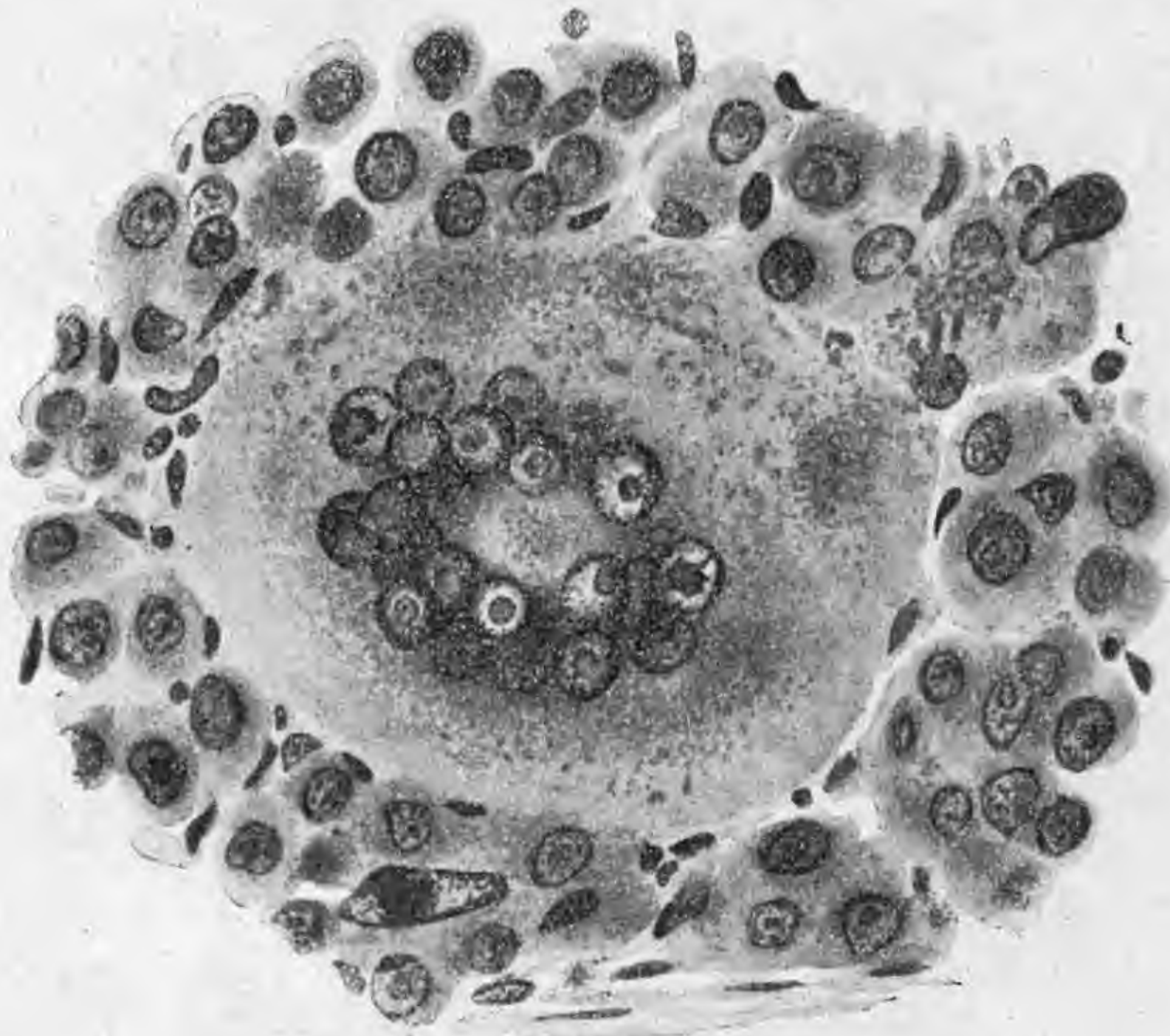



FIG. 3. — Sincizio epiteliale.

un distinto endotelio. In altri noduli questi canali sanguigni sono ridotti alle dimensioni di sottili capillari, in altri infine la dilatazione fra i vari gettoni non è riconoscibile che per la presenza di serie di cellule epiteliali. Interposta fra i vari gettoni notasi anche scarsissima quantità di tessuto connettivo Le cellule epiteliali descritte hanno una figura poligonale abbastanza regolare, con un protoplasma abbondante, a struttura omogenea, nucleo centrale rotondeggiante, spesso con nucleolo distinto. Per questi loro caratteri istologici e per la loro distribuzione in travate piene e solo interrotte qua e là da piccole cavità limitate dal protoplasma delle cellule stesse e contenenti zolle di pigmento ocraceo o giallo-verdastro e piccoli granuli di pigmento nero-verdastro, ricordano l'aspetto delle cellule epatiche dalle quali però si distinguono per un volume alquanto maggiore, per una colorazione più viva del loro protoplasma e del loro nucleo e per la minore regolarità della loro distribuzione che non è mai raggiata come quella che hanno le cellule nei lobuli epatici. In alcuni dei nodi epiteliali descritti le cellule epiteliali appaiono come fuse tra loro a costituire grosse masse protoplasmatiche, aventi ora l'aspetto di cellule giganti, con 5-10 nuclei; più spesso l'aspetto di veri sincizi contenenti nella loro porzione centrale un accumulo più o meno stipato di 15,20,30 e perfino di 40 nuclei, forniti degli stessi caratteri istologici dei nuclei delle circostanti cellule epiteliali. Questi nuclei delle cellule

giganti e dei sincizi presentano una cariore̸ssi di vario grado per cui la loro cromatina appare divisa in finissimi granuli rotondi che rimangono contenuti nel nucleo o si trovano isolati ad infiltrare in gran numero il protoplasma delle

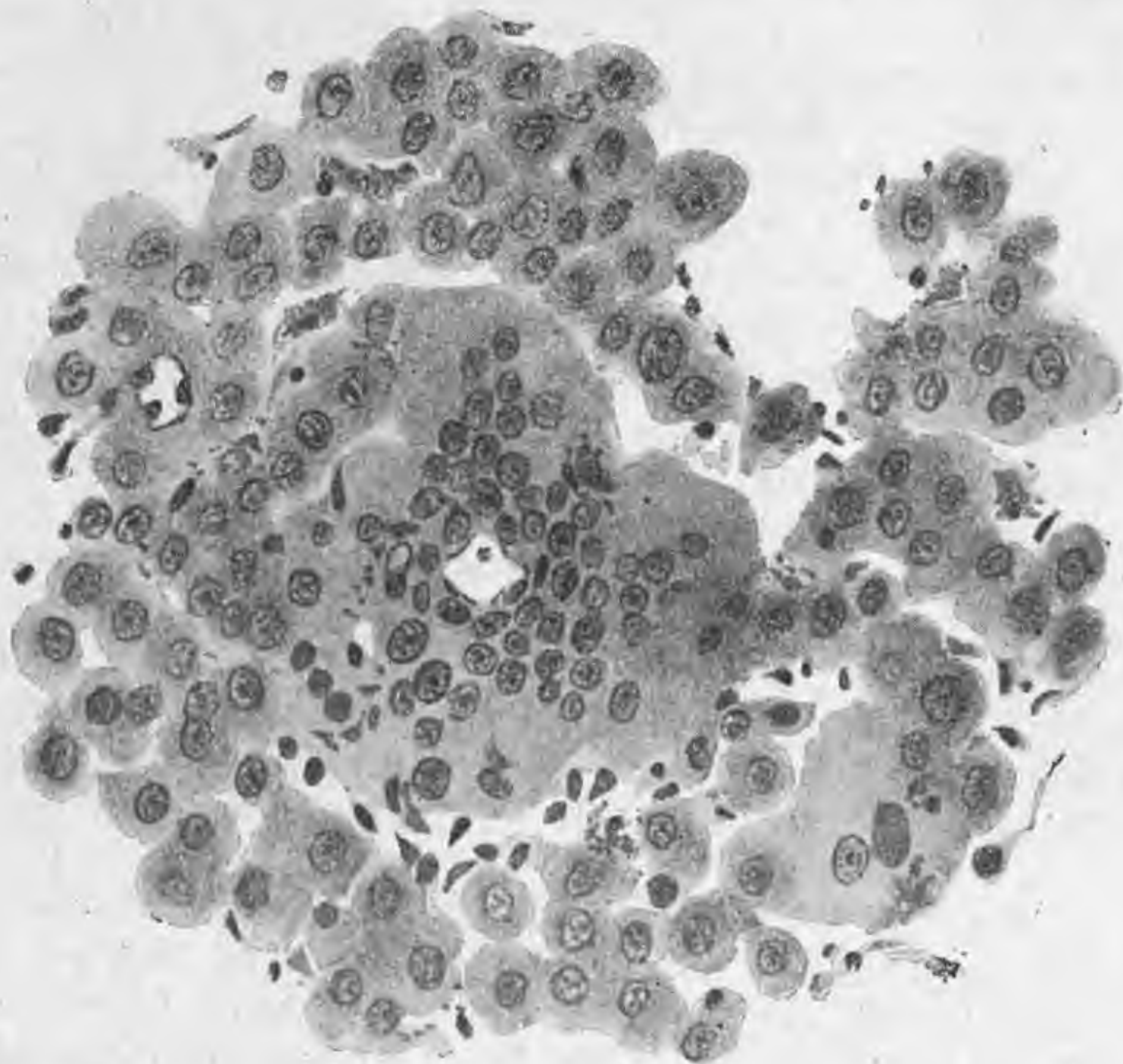



FIG. 4. — Sincizio il cui centro è occupato da un capillare sanguigno.

cellule epiteliali ordinarie, delle giganti e dei sincizi rendendolo come polverulento. Alcuni dei noduli epiteliali neoformati presentano un processo di necrosi che è massimo verso la loro parte centrale dove non è più riconoscibile alcuna traccia di struttura, ma solo un detritus contenente residui protoplasmatici e nucleari e zolle di pigmento ocraceo che va diminuendo verso la periferia dei noduli stessi.

Dalla fatta descrizione risulta trattarsi di una neoformazione epiteliale adenomatosa a cellule del tipo delle cellule epatiche con fenomeni di secrezione manifesti e con una singolare formazione di cellule giganti e di sincizi epiteliali, unita ad un processo abbastanza avanzato di cirrosi epatica prevalentemente monolobulare.

CASO II. — G... F..., di anni 71. Nato a Roma, proprietario, già soldato della legione straniera in Algeria. La madre morì a 65 anni dopo lunga malattia che l'infermo chiama consunzione. Il padre morì improvvisamente per apoplessia a 64 anni; era forte bevitore. Ebbe un solo fratello, morto in tenera età, di malattia ignota (forse colera) L'infermo asserisce di essere stato sempre bene durante la fanciullezza e la prima gioventù All'età di 24 anni partì da Roma, ove era sempre vissuto, e si recò dapprima in Francia e poscia in Ispagna, facendo il negoziante.

Nel 1855 si arruolò come soldato nella legione straniera in Algeria dove rimase per un periodo di circa 5 anni, quindi tornò in Italia. Durante il suo soggiorno nei vari paesi fuori d'Italia l'infermo asserisce di non avere sofferto alcuna malattia, ove se ne tolga una blenorragia che guarì rapidamente. Soffrì in quel tempo di una sciatica che durò parecchi mesi circa 16 anni fa (1875), d'improvviso comparve la paralisi del facciale destro, ma l'infermo non sa mettere questo fatto in relazione con alcuna causa apprezzabile. Le persone di famiglia gli fecero notare la deviazione della bocca. Fu curato con l'elettricità ma senza effetto alcuno.

L'infermo è ammogliato dall'età di 30 anni; ebbe tre figli i quali morirono tutti in tenera età di malattia sconosciuta. L'infermo asserisce che la moglie

non ha mai abortito. Egli ha fatto uso non troppo esagerato di vino, ma non è improbabile che abbia abusato di liquori. Nega di aver sofferto di affezioni veneree o sifilitiche all'infuori della già notata blenorragia. Ha sofferto però da lungo tempo di disturbi emorroidari, con emorragie piuttosto abbondanti. Interrogato ripetutamente l'infermo non dà notizia alcuna di altre malattie che abbia per avventura sofferto. Durante gli anni 1870 1871 abitò a Porto d'Anzio, a Nettuno, ma dice di non aver sofferto di febbri.

Riguardo alla presente infermità si nota come i primi disturbi sembrano risalire ad un anno addietro. Cominciò lentamente, gradualmente a dimagrare, a indebolire, senza che queste alterazioni dello stato generale fossero accompagnate da disturbi subiettivi a carico di alcuno degli apparati funzionali. L'appetito, a dire dell'infermo, non era alterato, e si è mantenuto anche dopo il suo ingresso all'ospedale, avvenuto ai primi del novembre 1900. Non ebbe fatti dolorifici in alcuna parte del corpo, nè vomito, nè diarrea. Mai febbre. Tuttavia fin dall'inizio della malattia, cioè da dieci mesi circa, fu avvertito nell' infermo un colorito itterico, e a suo dire questo era più accentuato che non sia attualmente. Questo colorito itterico ha subito delle oscillazioni nella sua intensità perchè all'ingresso dell'ospedale la cute dell'infermo era appena subitterica. Le urine, durante tutto questo periodo, sono state abitualmente di un colorito rosso arancione, ma 6 o 7 mesi addietro erano abbondantissime (3-4 litri) e così si mantennero sino a un mese prima dell'ingresso nell'ospedale. Notavasi in esse piccole quantità di zucchero.

Dopo questo periodo di poliuria le urine si fecero scarse. Qualche volta sembra peraltro che siano state nettamente colorite in bruno, e accompagnate da un deposito piuttosto abbondante e polverulento. Le feci si mantennero sempre d'un colorito scuro e fetide. Due mesi prima dell'ingresso nell'ospedale, l'infermo si fece visitare da un sanitario, poichè la debolezza ed il dimagramento andavano aumentando non solo, ma una notte fu incolto da forte accesso febbrile, che non si ripetè e non fu accompagnato da dolori o da brividi. Il sanitario riscontrò l'ittero e disse all'infermo del grosso tumore di milza già esistente; rimase incerto sulla presenza del liquido nel cavo addominale. Vedendo che le varie cure iniziate non avevano avuto risultato apprezzabile, l'infermo riparò all'ospedale di Santo Spirito il 2 novembre del 1900. All'ingresso nell'ospedale fu notato: nutrizione scadente, colorito subitterico della cute e della sclerotica; addome meteorico, milza molto grande e dura, fegato non palpabile, feci colorate, urina senza pigmenti biliari nè albumina; la ricerca dello zucchero mancò. Durante la degenza all'ospedale si ebbe una ipertermia durata poche ore, nella prima settimana. L'ittero si accentuò piuttosto rapidamente, poi rimase presso a poco stazionario. La debolezza generale ed il dimagramento aumentarono tanto che l'infermo non potè più levarsi di letto. Una volta ha avuto vomito alimentare. Non si sono avvertiti altri fatti degni di nota.

Esame obbiettivo. — Infermo di costituzione scheletrica bene sviluppata. Cute di colorito mediocremente itterico, sclerotiche più intensamente gialle, sulle braccia e sulle gambe si notano delle macchie brunastre su cui vi sono numerose e piccole squamette biancastre, sottili facilmente distaccabili, queste macchie sono più abbondanti in corrispondenza delle gambe; hanno forma rotondeggiante; grandezza da una testa di spillo a un centesimo; alcune hanno l'apparenza come di vere cicatrici. Nella regione estensoria degli arti superiori, nelle gambe e nei piedi notasi una abbondante desquamazione cutanea; vedonsi segni di grattamento specie agli arti inferiori. La cute è arida, sottile, sollevabile in larghe pliche poco elastiche. Pannicolo adiposo mollo scarso; masse muscolari piccole e flaccide. Si nota qualche ganglio nelle regioni inguinali e sottomascellari; sono piccoli, duri, indolenti e spostabili. Non si palpano i gangli epitrocleari. Il sistema venoso cutaneo non si presenta accentuato, soltanto le vene del collo sono un po' turgide. Le arterie periferiche sono un po' dure, e poco tortuose, L'infermo giace nel decubito dorsale, non si lamenta di disturbi speciali.

Polso: 80 pulsazioni, aritmico, piuttosto piccolo. Respiro 20, uniforme. Modica tosse con scarso espettorato muco-catarrale.

Addome. Ispezione. — Molto ampio, tumido, svasato nel suo diametro trasverso: cicatrice ombellicale spianata, non deviata; reticolo venoso superficiale per nulla evidente; non si notano disuguaglianze o sporgenze di nessuna specie, eccetto una convessità un po' più accentuata dell'ipocondrio destro.

Palpazione. — Non si provoca dolore in alcuna regione, le pareti addominali sono tese ed impediscono al momento dell'esame un'esatta percezione degli organi sottoposti. In corrispondenza del quadrante superiore sinistro si sente sotto il dito una piccola intumescenza della grandezza di un cece, liscia, dura, fibrosa, spostabile, non aderente alla cute soprastante.

Percussione. — Si rileva in quasi tutta la superficie addominale un'alta risonanza timpanica; però nelle parti più declivi il suono timpanico è un poco ridotto, e questo suono si modifica con il cambiare di posizione dell'infermo; non è possibile però di provocare il fenomeno della fluttuazione. La quantità di liquido probabilmente esistente nel cavo addominale è molto scarsa.

Fegato. — Con la percussione si rilevano i seguenti limiti del fegato. Il margine superiore: lungo la parasternale al margine superiore della 5ª costa; lungo la mammillare al 5° spazio; sull'ascellare anteriore al 6° spazio; sull'ascellare media alla 7ª costa; sull'ascellare posteriore all 8ª costa. L'area di ottusità assoluta trovasi a 3 cm. circa al disotto dei confini descritti per l'ottusità relativa. Il margine inferiore non è possibile percepirlo con la palpazione, nel momento dell'esame; nei giorni precedenti in un momento in cui il meteorismo era molto minore si è potuto percepire il lobo sinistro del fegato impiccolito, duro, a superficie irregolare; il lobo destro non è stato possibile percepirlo. Con la percussione il margine inferiore epatico, sulla linea mediana non si riesce a percepire; sul prolungamento della parasternale all'arcata costale; sulla mammillare all'ultima cartilagine costale; sull'ascellare anteriore all' 8ª costa; sull'asclare media all'8° spazio. L'altezza massima del fegato sull'ascellare media è di 10 cm.

Milza. — Al momento dell'esame, per il grande meteorismo, la milza si palpa con difficoltà; il suo polo inferiore giunge a livello quasi della linea ombelicale trasversa; il suo margine anteriore supera di circa 2 cm. il prolungamento della mammillare: è di consistenza molto dura. La superficie liscia, ma irregolare, il suo bordo presenta delle incisure accentuate., Il polo superiore lungo l'ascellare media trovasi sulla 7ª costa. La palpazione molto profonda sulla regione splenica provoca un lieve dolore.

Diaria. — Entra in clinica il 7 gennaio. Apirettico.

8 gennaio. Ha riposato bene. Da quattro giorni non ha avuto scariche alvine. Polso scoccante.

9 gennaio. Non ha riposato causa un dolore alla regione del fianco sinistro, che si irradia sino al collo. Dolore puntorio e pulsante.

10-11-12-13 gennaio Nulla di nuovo. Il malato è in uno stato di intontimento. L'ittero sembra accenni a diminuire.

14 gennaio. Alle 5 si è dato il pasto di prova. Alle 6 però non fu possibile estrarlo; e dopo di aver dato 100 grammi di acqua si è potuto estrarre solo un liquido di colore giallognolo, con qualche detrito alimentare. Reazione neutra.

15 gennaio. Non ha dormito; ha un po' di tosse con poco espettorato. Le condizioni dell'ittero si mantengono eguali. Grande stato di intontimento. Perde continuamente orine.

16-17 gennaio. Nulla di nuovo. Trasferito in sala San Carlo, quivi continua il progressivo deperimento. Si sviluppa una polmonite destra.

Il 23 gennaio muore.

Autopsia. — Nutrizione generale deperita, colorito subitterico della cute. Addome disteso.

Cranio. — Dura madre leggermente ispessita; nella faccia interna di essa si notano piccole pseudomembrane con soffusioni emorragiche (pachimeningite emorragica). Cervello, leggero edema sotto aracnoidale. Sclerosi delle arterie della

base, particolarmente delle carotidi, sostanza cerebrale discretamente punteggiata, edematosa. Cisti sierose dei plessi coroidei.
Aperta la cavità addominale fuoriesce discreta quantità di liquido itterico; si nota vivissima iniezione dei vasi del peritoneo parietale; le intestina tenui sono ricacciate nel piccolo e grande bacino. Lo stomaco disteso a cornamusa occupa la metà superiore del cavo peritoneale. Fegato nascosto, milza deborda quattro dita trasverse al disotto dell'ipocondrio. Essudato fibrinoso fra le anse. Le vene del legamento rotondo sono dilatate e turgide. Il legamento sospensorio presenta come gli altri del fegato, ricchissima rete venosa.

Cavità toracica: la posizione dei visceri è normale; la punta del cuore è al sesto spazio intercostale. Il cavo pleurico sinistro contiene liquido sanguinolento. Il cuore è aumentato di volume. Aorta ectasica, poco elastica con ispessimento dell'intima. Lo stesso ispessimento si ha nella mitrale sul pizzo aortico. Apparecchi valvolari sani, ventricolo sinistro ipertrofico. Polmone sinistro leggermente enfisematico nei bordi; congestionato nel lobo inferiore. Polmone destro aumentato di volume e di peso con efflorescenza pleurica su tutti i lobi, meno che anteriormente; nel medio si ha una cicatrice pigmentata sull'apice. Polmonite fibrinosa acuta allo stadio di epatizzazione rossa di tutto il polmone; allo stadio di epatizzazione grigia superiormente nell'apice.

Aperto il duodeno fuoriesce una quantità di liquido nerastro. Premendo nella parete interna della papilla di Vater fuoriesce scarsa bile sierosa. Il peritoneo viscerale ispessito in tutte le anse del tenue, particolarmente sul crasso; parimenti ispessito il grande omento e dei legamenti l'epato gastrico e l'epato colico. La milza aumentata di volume misura circa 30 centimetri misurata longitudinalmente; 15 trasversalmente. La capsula è ispessita, la polpa rosso vinosa. Endoarterite dell'arteria splenica.

Fegato diminuito di volume, granuloso, duro, presenta le alterazioni caratteristiche di una cirrosi volgare. In corrispondenza della porzione superiore del lobo di destra si nota un'intumescenza di aspetto granuloso. Le granulazioni di questa intumescenza hanno aspetto giallastro con emorragie all'intorno. La porta pervia, alquanto dilatata; il dotto cistico dilatato; ripieno di sabbia biliare e di numerosissimi calcoli. La mucosa del dotto è ricoperta di un muco tenace. La cistifellea non elastica contiene una bile concreta con arenule biliari; ed un muco denso, filante, di un colorito nerastro. Reni normali. Stomaco con emorragie, necrosi, ulceri della mucosa. Varici delle vene esofagea, gastroectasia, catarro cronico della mucosa dello stomaco. Catarro cronico dell'intestino crasso.

Diagnosi anatomica. — Ipertrofia idiopatica del cuore. Polmonite fibrinosa acuta di tutto il polmone destro. Cirrosi epatica volgare; cancro molle della porzione superiore del lobo destro, infiltrantesi fra le granulazioni cirrotiche. Calcolosi della cistifellea con ectasia del condotto cistico. Tumore cronico di milza.

Esame microscopico. — L'esame microscopico del fegato in questo caso ha dato lo stesso risultato che nel caso precedente, salvo le seguenti particolarità e differenze. Il tessuto epatico presenta un processo di cirrosi atrofica volgare abbastanza accentuato a granulazioni di media grandezza. I noduli della neoformazione adenomatosa, distinti anche in questo caso da un involucro connettivale, non presentano fra i gettoni epiteliali che lo costituiscono quegli ampi spazi vasali notati in alcuni dei noduli del caso precedente, ma sono notevolmente più stipati. Costituiscono quasi masse compatte nelle quali la distinzione tra i singoli gettoni è solo data dalle cellule endoteliali. Non si notano che scarsissime cellule giganti; nessun accenno alla formazione di quei grossi ammassi di aspetto sinciziale. Si nota invece un numero considerevole di cariocinesi nelle cellule epiteliali di nuova formazione. La diagnosi microscopica sarebbe quindi: Cirrosi atrofica del fegato con neoformazione epiteliale adenomatosa a cellule del tipo delle cellule epatiche.

Caso III. — C.... S..., di anni 65. Entrò all'ospedale il 25 novembre 1900. Mancano completamente notizie anamnestiche antiche. Solamente sappiamo che già al suo ingresso aveva anasarca e grave ascite. La malattia, a dire dell'in-

fermo, rimontava a circa tre mesi prima, e i primi sintomi furono dolori di ventre, premiti e diarrea. All'esame obiettivo si notava ittero diffuso abbastanza intenso. Le urine non contenevano albumina, solo si notava in esse presenza di pigmenti biliari. Aggravatosi improvvisamente, il 4 dicembre morì.

Autopsia. — Il fegato è diminuito di volume. Tanto nella metà destra e sinistra del lobo destro, come nel lobo sinistro presenta un ispessimento della capsula e le formazioni di granulazioni grigio-scure, giallastre o nerastre (cirrosi atrofica volgare). Oltre questa alterazione, in corrispondenza del lobo destro e propriamente nella sua metà sinistra si nota che appare più prominente e di colorito in parte roseo, in parte rosso-scuro, in parte grigio, in parte giallo. Si presenta cioè molto variegato. Si ha un'evidente iniezione vascolare. Nella parte inferiore di questa massa si staccano come isolotti giallastri di figura irregolare e dalla periferia di questi partono striscioline giallo-dorate. Al taglio il fegato è duro nelle parti cirrotiche e molle nelle parti gialle. Queste per la loro figura appaiono diverse dal fegato cirrotico circostante. Allontanandosi dalla massa principale, sul taglio si vedono noduli grigio-rosei e noduli di passaggio tra questi e i lobuli di colorito giallo.

Nel lobo sinistro non si vede che qualche raro nodulo di neoformazione, e si hanno solo i caratteri della cirrosi atrofica. Si tratta di un tumore di aspetto epiteliale del fegato e di concomitante cirrosi. La vena porta non è pervia, ma contiene un tessuto che presenta gli stessi caratteri di quello dei noduli del parenchima epatico, e questo tessuto si estende nel tronco della vena stessa che è ripieno di esso. Sezionando il tronco della porta si vede come il suo lume è invaso da un tessuto che in alcuni punti è rosso-grigio, in altri rosso-giallo. Le vie biliari appaiono alquanto dilatate. Nella faccia convessa del fegato si vedono gli stessi noduli con striscioline dovute a invasione del tumore nelle venule sottocapsulari. La neoformazione cirrotica è eguale in tutte le parti del fegato.

Riguardo alla attuale malattia, ne fa risalire l'origine a circa 7 mesi fa (agosto 1901). I primi sintomi apparvero quando egli trovavasi in completo benessere. I primi disturbi osservati dal paziente furono: digestioni laboriose; senso di pesantezza all'epigastrio dopo 4, 5 ore dall'ingestione dei cibi; diminuzione dell'appetito; sapore amaro alla bocca; eruttazioni amare. Non ebbe pirosi. Avvertiva disturbi più pronunciati facendo uso di cibi grossolani; lievi se si nutriva di latte, uova ecc. Non ebbe mai vomito. Le funzioni intestinali erano poco alterate, solo notò lieve stitichezza abituale già nel benessere. Fu emorroidario fin dalla gioventù, Alla fine del settembre 1901, cioè circa un mese e mezzo dopo la comparsa dei primi disturbi, notò la comparsa di una bozza nella regione epatica, che non procurava all'infermo disturbo alcuno. Solo, palpata con forza si risvegliava dolore. I disturbi gastrici si mitigarono in seguito e scomparvero tanto che l'infermo poteva cibarsi di qualunque alimento. Aumentando la tumefazione, si ricoverò all'Ospedale di S. Spirito dove non si presentarono disturbi salienti. Fu iniziata una cura antisifilitica, proseguita a casa del malato, e all'Ospedale di nuovo ove fece ricorso per la seconda volta. La tumefazione fu palpata allora come circoscritta, dura, e bernoccoluta. Uscito dall'Ospedale, il malato tornò al lavoro senza fastidio, e libero del tutto dai disturbi gastrici, ma con la bozza immodificata. Alla metà di marzo di quest'anno il ventre si è cominciato a tumefare con senso di peso e di tensione all'addome, con oppressione e senso di affanno specialmente negli sforzi. Poco dopo comparvero edemi agli arti inferiori. Viene quindi per la terza volta ricoverato all'Ospedale, ove è ammesso il giorno 20 marzo 1902. Alla visita fu constatato aumento nel volume del ventre, e maggiore sviluppo dell'intumescenza epatica. In questo periodo i disturbi gastrici (inappetenza, senso di peso allo stomaco, eruttazioni continue si erano ripresentati); oltre a ciò il malato avvertiva dolore gravativo in corrispondenza della regione epatica. Si ebbe poi comparsa di un lieve ittero, presentatosi già al principio della malattia.

Esame obbiettivo. — Infermo di regolare costituzione scheletrica; pannicolo adiposo scarso, nutrizione generale scadente, ma non si ha un vero stato cachettico. Leggero ittero. Non si palpano gangli in nessuna parte del corpo. Gli arti in-

feriori sono edematosi. Circa l'apparato respiratorio notasi torace slargato alla base, alla percussione del torace si sente suono timpanico dalla spina della scapola, più alto a destra. Il confine inferiore è più alto a destra, 2 dita trasverse al disotto dell'angolo scapolare. Alla base del polmone destro si odono rantoli umidi catarrali. La punta del cuore al 4° spazio sulla mammillare; il ventricolo destro non è debordante. Alla ascoltazione si ha rumore sistolico alla punta, che si rinforza andando verso la base. Alla base il secondo tono si sente sostituito da un rumore scrosciante con il massimo d'intensità sul manubrio dello sterno. Polso celere. Carotidi pulsanti, pulsazioni al giugolo. L'addome presentasi rigonfio, aumentato di volume specialmente nel quadrato superiore destro. La parete addominale è immobile a destra, mobile invece a sinistra. La cicatrice ombelicale mostrasi appianata, l'addome è teso e dolentissimo specialmente in corrispondenza dell'ipocondrio destro. Esiste meteorismo in grado notevole e liquido nel cavo addominale; il margine superiore dell'ottusità arriva alla metà della linea ombelico-pubica. Il fegato, che si palpa distintamente, muovesi con i movimenti respiratori, presenta il margine inferiore sulla mammillare a quattro dita trasverse dell'arcata costale. Nella linea mediana due dita al disotto della metà xifo-ombelicale. In alto il fegato giunge con la percussione forte al 4° spazio intercostale, con la debole al margine superiore della 6ª costa, sulla mammillare. Con la palpazione non si riesce a stabilire nettamente se il margine inferiore sia arrotondato o tagliente. Solo si percepisce nettamente la consistenza aumentata. La superficie del fegato sembra liscia all'infuori di una intumescenza a larghe basi che si ha sul prolungamento della mammillare destra. Questa intumescenza, mobile nei movimenti respiratori, occupa il quadrante superiore destro ed è dolentissima. Anche il fegato in basso è dolente alla palpazione. La milza ha il polo superiore sull'ascellare media all'8ª costa, all'innanzi non sorpassa l'ascellare media. Causa il meteorismo e l'ascite non si può precisare l'altezza a cui si trova il polo inferiore.

Diagnosi anatomica. — Cirrosi epatica con neoformazione epiteliale. Leggero tumore di milza.

Esame microscopico. — Il reperto microscopico in questo caso non presenta differenze sostanziali da quello del caso precedente. Mancano completamente le cellule giganti e non si notano che scarsissime cariocinesi. La sezione microscopica di uno dei rami principali della porta dimostra come questo sia completamente occluso da una neoformazione epiteliale che ha gli stessi caratteri della neoformazione nodulare adenomatosa che si nota nel fegato. Va notata in questo caso la presenza alla periferia dei noduli adenomatosi maggiori di una cospicua dilatazione dei vasi biliari con iperplasia dell'epitelio cilindrico di rivestimento, sollevantisi a guisa di villi ramificati nell'interno del lume dei vasi stessi.

La diagnosi microscopica quindi è di cirrosi epatica volgare con neoformazione adenomatosa del tipo delle cellule epatiche e con diffusione della neoformazione stessa nella vena porta.

Caso IV. — B..... F..... di anni 59. Entra all'Ospedale il 22 gennaio 1901. Dalla scheda dell'infermo, apprendiamo semplicemente che clinicamente mostrava i sintomi di una insufficienza aortica arteriosclerotica, e di una polmonite sinistra, a causa della quale era stato accolto nell'Ospedale, e per essa morì il 9 febbraio 1901.

Autopsia. — Il cuore si mostra ingrandito in toto, aperto si trovano tutte le sue cavità considerevolmente dilatate. Nel ventricolo destro si vedono trasparire sotto l'endocardio delle striature giallastre, determinate da degenerazione grassa. L'arco dell'aorta presenta chiazze ateromasiche; le valvole semilunari con il margine libero raggrinzito ed indurito hanno determinata una insufficienza aortica. La pleura del polmone sinistro è molto ispessita da un processo di pleurite callosa. L'apice del polmone sinistro ed il lobo superiore presentano le note di una tubercolosi cronica. Polmonite lobare acuta della parte inferiore del polmone sinistro. Il fegato diminuito di volume, granuloso, duro, presenta le note

caratteristiche di una cirrosi atrofica. In mezzo alle granulazioni dei lobuli epatici se ne vedono alcune grigie-giallastre chiare dovute ad una neoformazione di origine epiteliale.

Diagnosi anatomica. — Arteriosclerosi aortica; insufficienza aortica; dilatazione e ipertrofia di tutto il cuore. Degenerazione grassa del cuore destro. Pleurite callosa sinistra. Tubercolosi polmonare cronica sinistra. Polmonite lobare acuta sinistra inferiore. Cirrosi epatica con neoformazione di natura epiteliale.

Esame microscopico. — Anche in questo caso si ebbe il reperto microscopico di una neoformazione epiteliale adenomatosa del tipo delle cellule epatiche. Il connettivo neoformato per un processo di cirrosi atrofica presentava una neoforzione straordinariamente copiosa di capillari biliari, alcuni dei quali, isolati nella massa connettivale, avevano un aspetto che ricordava assai da vicino quello dei tubuli uriniferi nelle forme di nefrite cronica. In questo caso molti dei noduli adenomatosi presentavano un grado avanzato di necrosi.

Caso V. — C..... C..... di anni 49, corniciaio, celibe. Nulla di notevole presentasi sulle notizie che l'infermo dà dei suoi parenti. All'età di 8 anni soffrì il morbillo, che non lasciò relitti di sorta. Ebbe a contrarre un'ulcera dura a 17 anni, seguita da fenomeni secondari, sifiloderma-pustoloso, placche muccose. Da giovane fece la cura antisifilitica; in seguito stette sempre bene, salvo delle frequenti cefalee notturne. Non ebbe dolori osteocopi. Discreto fumatore, è stato bevitore.

Rigonfiato lo stomaco si trova sulla linea mediana il margine inferiore un dito e mezzo al di sotto dell'ombelico; incrocia l'arcata costale tra l'ascellare media e l'anteriore.

Diaria. — L'infermo si è mantenuto costantemente apirettico. Soggetto a stitichezza non ha avuto mai diarrea. Il giorno 28 marzo gli è stata somministrata la colazione di prova alle ore 8. Estratto il contenuto gastrico alle 9 $\frac{1}{4}$ non si sono rinvenuti residui alimentari. Solo si è estratta poca quantità di liquido a reazione leggermente acida. Non si riesce a dimostrare nè l'acido cloridrico, nè l'acido lattico.

Il 21 aprile il malato presentò insolita irritazione verso la sera, irritazione che si accentuò nella notte. La mattina del 23 comparve una grave agitazione congiunta a delirio, tanto che fu trasportato nella sala dei frenetici, ove poche ore dopo cadde in coma. In questo stato è morto il giorno 24 aprile.

Autopsia. — Il fegato è notevolmente aumentato di volume. La forma è conservata completamente; ha superficie bernoccoluta, e le prominenze sono di vario volume (da un piccolo cece ad una noce) e di colorito vario: grigio, giallastro, verdastro.

Sulla superficie di sezione si ha un aspetto variegato, più vario nel lobo destro che nel sinistro, la superficie di sezione è ineguale per noduli sporgenti, di forma, consistenza e colorito vario; gialli, verdastri, verdi. Una delle grosse diramazioni della porta è obliterata da una massa neoplastica.

Diagnosi anatomica. — Sclerosi aortica grave, con ectasia. Leggera insufficenza delle valvole aortiche. Ipertrofia e dilatazione del ventricolo sinistro. Neoformazione epiteliale del fegato Cirrosi volgare. Ispessimento cronico del peritoneo. Tumore di milza. Idrope-ascite. Idrotorace.

Esame microscopico. — In questo caso si aveva l'ordinario reperto microscopico della cirrosi atrofica del fegato con una neoformazione epiteliale adenomatosa del tipo delle cellule epatiche, senza altra particolarità degna di nota che la notevolissima diffusione di questa neoformazione epiteliale e di necrosi estesa.

Caso VI. — F..... G....., di anni 49. Entra all'ospedale il 14 gennaio 1901. Dalle notizie cliniche risulta che era bevitore. Non soffrì mai malattie veneree o sifilitiche.

Il giorno 3 gennaio ammalò con edemi che andarono gradatamente aumentando. Al suo ingresso presentava idrotorace, idrope-ascite. Le urine (in media 1200 cmc. nelle 24 ore) non presentavano traccie di albumina. In seguito ad un abbondante ematemesi morì il giorno 4 marzo 1901.

Autopsia. — Ulcerazioni di vene varicose dell'esofago. La parte inferiore dell'esofago è di colorito rosso violaceo e presenta numerose ulcerazioni in corrispondenza alle vene varicose. Nello stomaco, che è ripieno di sangue, si trovano piccole ulcerazioni emorragiche in vicinanza del piloro. Nell'intestino si rinviene molto sangue. Il fegato è diminuito notevolmente di volume. Nella sua estremità sinistra e precisamente nell'angolo che forma il margine superiore con il margine laterale sinistro si vede una sporgenza sferica divisa in due metà dal margine sinistro del fegato. Il tumore si presenta di colorito giallo, non molle, circondato da una capsula che lo distingue dal tessuto epatico. Sembra trattarsi di un tumore epiteliale. Nel rimanente del fegato si riscontrano le note di una cirrosi volgare. Tumore cronico di milza.

Diagnosi anatomica. — Cirrosi epatia volgare. Neoformazione epiteliale del fegato. Ulcerazioni varicose multiple della parte inferiore dell'esofago. Tumore cronico di milza.

Esame microscopico. — Vedere l'esame microscopico del caso seguente.

(Continua).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
(48)

Anno XIII. Roma, ottobre 1906 Vol. XIII-M. (fasc. 10).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Genova

diretto dal prof. E. Maragliano

L'influenza delle diverse albumine alimentari sopra il ricambio azotato dei nefritici e dei carcinomatosi. — Contributo alla patologia ed alla terapia dietetica delle nefriti

per il dott. ETTORE TEDESCHI, libero docente ed assistente alla Clinica.

L'applicazione di recenti metodi d'indagine allo studio della ripartizione delle scorie azotate nel sangue e nelle urine, ha permesso in questi ultimi anni di stabilire dati importantissimi nella patologia del ricambio, ed, in un gruppo di malattie specialmente (nefriti), di assurgere a concetti nuovi e generali, dei quali si può dire prima e validissima propugnatrice la nostra Scuola.

Ora, è appunto per consiglio del mio maestro, prof. Maragliano, che fin dall'anno scolastico scorso ho intrapreso una serie di laboriose ricerche, allo scopo di vedere come si comportava il ricambio azotato sotto l'influenza di diverse albumine alimentari, non soltanto nei *nefritici*, ma ancora in determinate condizioni di *cachessia* (carcinomatosi). Era evidente che dalle mie nuove ricerche potevano scaturire dei dati non solo interessanti in sè, ma che ancora potevano forse appoggiare o contraddire taluni dei principii fon-

damentali cui ho fatto testè allusione e sui quali più di una volta avrò occasione di soffermarmi.

Ci si poteva chiedere: sotto l'influenza delle diverse albumine alimentari, l'elaborazione dei materiali azotati nelle varie forme di nefriti sarebbe proceduta ugualmente? oppure ad una determinata lesione renale avrebbe corrisposto uno speciale modo di elaborazione delle albumine? Lo stato di cachessia, come avrebbe influito sulla detta elaborazione?

Per lo studio che mi proponevo, era necessario pigliare in considerazione non soltanto le urine, ma basandoci sopra i risultati già ottenuti nella nostra scuola, conveniva compiere indagini ancora sul sangue, e non ci si poteva limitare a prendere in esame solo il campo patologico, faceva d'uopo eziandio in via preliminare praticare qualche ricerca sull'uomo normale, affine di evitare poi più che era possibile le false interpetrazioni. E questa piccola disgressione nel campo fisiologico, era resa necessaria dal fatto, che soltanto scarse ed incomplete indagini sono state fatte sull'uomo sano.

***

Infatti pochissimi sono gli autori che abbiano preso contemporaneamente in considerazione il sangue e le urine dell'individuo normale, tanto in modo indipendente, quanto (e qui i dati sono ancora in minor numero) in modo dipendente dalla dieta; di più la maggior parte dei risultati risalgono a qualche anno fa, quando cioè la metodica a questo riguardo non era ancora tanto progredita, e quindi i risultati stessi sono assai spesso insufficienti; piacemi ricordare fra i più completi quelli di Ascoli G. e di Gervino sull'uomo e sul cane.

Un po' meno scarse sono le ricerche riguardanti isolatamente le urine normali: mi basti citare fra le più recenti, oltre quelle degli autori testè ricordati, quelle di Pfaundler, di Krüger e Schmidt, e sopratutto quelle fatte ultimamente da Landau (sotto la guida di v. Noorden) riguardanti le urine di due individui sani, i quali erano sottoposti a dieta lattea, cui erano aggiunti, in diversi periodi, varie albumine alimentari.

Era evidente quindi la necessità di far precedere per conto mio qualche indagine sull'uomo sano, pigliando in esame contemporaneamente il sangue e le urine: mi attenni, sia per queste che per quello, ai metodi ultimamente proposti per lo studio della ripartizione delle scorie azotate, e cioè determinavo col metodo di Kjeldahl-Gunning l'azoto totale; per il dosaggio dell'azoto ureico e dell'azoto degli acidi monoamidici, mi valevo dei metodi proposti da Schöndorff, Pfaundler e Ascoli G.: nè mi fermo a descrivere tali metodi nelle loro particolarità, giacchè mi sono attenuto alle indicazioni di Ascoli (ai cui lavori rimando), tanto rispetto alle urine, quanto rispetto al sangue, che dealbuminizzavo preventivamente seguendo le norme date da Salkowski.

Determinato così l'azoto totale del sangue (NTS) e delle urine (NTO), l'azoto ureico + l'azoto monoamidico (NUα), l'azoto ureico propriamente detto (NUβ), l'azoto precipitabile dall'acido fosfovolframico (NP), l'azoto monoamidico (NA), stabilivo i singoli rapporti delle diverse frazioni azotate rispetto all'azoto totale.

Accennato brevemente alla metodica seguita, dirò succintamente come procedevo in generale: all'individuo in esame, fissavo una dieta (adatta a mantenere l'equilibrio del bilancio), nella quale era stabilito (in parte mediante determinazioni di laboratorio, in parte attenendomi ai dati di Koenig), il quantitativo in azoto e quello in idrati di carbonio. Le ricerche si svolgevano per lo più in quattro diversi periodi: in un periodo (rimanendo pressochè invariate il numero delle calorie e degli idrati di carbonio) la quasi totalità dell'azoto era somministrata sotto forma di *albumina del latte* (latte e plasmon), nei successivi tre periodi la stessa quantità di azoto era contenuta rispettivamente in *uova, carne,* ed *albumina vegetale* (roborat).

Ogni periodo di ricerca durava dai 4 ai 5 giorni, però affine di evitare gli errori che potevano derivare dalla relativa brevità del periodo, si aveva cura di somministrare all'individuo negli ultimi 3 o 4 giorni dello spazio interperiodale, la stessa dieta del periodo che doveva poi cadere in esame. Il salasso di solito era praticato l'ultimo giorno del periodo stesso.

Nelle tavole seguenti riferisco la media dei valori avuti nei singoli periodi, ciò che rende assai più facile e chiaro il compito nostro.

Osservazione I. — Individuo sano (A..... M.....). La dieta conteneva gr. 13.5 circa di azoto ed una quantità di idrati di carbonio che oscillava intorno ai 200 gr. Colla dieta fissata si somministravano circa 32 calorie per chilogrammo di peso. Nel primo periodo (12-15 aprile 1905), circa 12 gr. dell'azoto degli alimenti erano contenuti in una quantità corrispettiva di *latte* e *plasmon,* nel secondo periodo (26-29 aprile) lo stesso numero di grammi di azoto erano costituiti da *uova;* nel terzo (8-11 maggio) e nel quarto (20-24 maggio) periodo rispettivamente da *carne* e da *roborat.*

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 15 aprile 1905)	II periodo Uova (Salasso 29 aprile 1905)	III periodo Carne (Salasso 11 maggio 1905)	IV periodo Roborat (Salasso 24 maggio 1905)
NTS ‰ . . .	gm. 0.654	gm. 0.690	gm. 0.780	gm. 0.63
NU α ‰ . . .	» 0.451	» 0.4968	» 0.499	» 0.428
NU β ‰ . . .	» 0.314	» 0.333	» 0.366	» 0.315
NP ‰	» 0.203	» 0.1932	» 0.281	» 0.202
NA ‰	» 0.137	» 0.1638	» 0.133	» 0.113
$\frac{NU\alpha}{N\ 75}$	69 %	72 %	64 %	68 %
$\frac{NU\beta}{NTS}$	48 %	48.3 %	47 %	50 %
$\frac{NP}{NTS}$	31 %	28 %	36 %	32 %
$\frac{NA}{NTS}$	21 %	23.7 %	17 %	18 %

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Latte (12-15 aprile 1905)	II periodo Uova (26-29 aprile 1905)	III periodo Carne (8-11 maggio 1905)	IV periodo Roborat (20-24 maggio 1905)
Quantità . . .	cmc. 1550	cmc. 1200	cmc. 1280	cmc. 1050
Densità	1015	1016	1017	1017
NTO	gm. 12.8	gm. 12.4	gm. 12.1	gm. 11.9
NU α	» 10.88	» 10.416	» 10.648	» 10.234
NU β	» 10.636	» 10.1556	» 10.043	» 9.769
NP	» 1.92	» 1.984	» 1.452	» 1.666
NA	» 0.244	» 0.2604	» 0.605	» 0.465
$\frac{NU\alpha}{NTO}$	85 %	84 %	88 %	86 %
$\frac{NU\beta}{NTO}$	83.1 %	81.9 %	83 %	82.1 %
$\frac{NP}{NTO}$	15 %	16 %	12 %	14 %
$\frac{NA}{NTO}$	1.9 %	2.1 %	5 %	3.9 %

NB. — Nel periodo in cui l'individuo fu sottoposto a dieta carnea, i dati (la cui media è riportata) riguardanti specialmente l'azoto ureico (NU β) subirono discrete oscillazioni.

Osservazione II. — Individuo sano (M.... S....). Dieta contenente gm. 14.3 di azoto pro die e gm. 230 circa di idrati di carbonio. Per ogni kg. di peso, circa 34 calorie. Nel primo periodo (15-19 aprile 1905) dagli 11 ai 13 gm. di azoto degli alimenti erano contenuti in *latte* e *plasmon*; nel secondo periodo (27-30 aprile) lo stesso numero di gm. in azoto erano contenuti in *uova*: nel terzo periodo (9-12 maggio) e nel quarto (26-30 maggio) rispettivamente in *carne* ed in *roborat.*

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 19 aprile 1905)	II periodo Uova (Salasso 30 aprile 1905)	III periodo Carne (Salasso 12 maggio 1905)	IV periodo Roborat (Salasso 30 maggio 1905)
NTS ‰	gm. 0.54	gm. 0.599	gm. 0.64	gm. 0.533
NU α ‰	» 0.367	» 0.4133	» 0.409	» 0.363
NU β ‰ . . .	..	» 0.2755	» 0.2688	» 0.2665
NP ‰	gm. 0.173	» 0.1857	» 0.231	» 0.17
NA ‰	..	» 0.1378	» 0.1402	» 0.0965
$\frac{NU\alpha}{NTS}$	68 %	69 %	63 %	68.1 %
$\frac{NU\beta}{NTS}$	..	46 %	42 %	50 %
$\frac{NP}{NTS}$	32 %	31 %	37 %	31.9 %
$\frac{NA}{NTS}$	..	23 %	21 %	18.1 %

(4)

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Latte (15-19 aprile 1905)	II periodo Uova (27-30 aprile 1905)	III periodo Carne (9-12 maggio 1905)	IV periodo Roborat (26-30 maggio 1905)
Quantità . . .	cmc. 1530	cmc. 1400	cmc. 1350	cmc. 1120
Densità	1015	1018	1020	1018
NTO	gm. 13.2	gm. 12.8	gm. 11.15	gm. 10.92
NU α	» 12	» 11.13	» 10.59	» 10.079
NU β	» 11.55	» 10.88	» 10.03	» 9.609
NP	» 1.2	» 1.67	» 0.56	» 0.841
NA	» 0.45	» 0.25	» 0.56	» 0.85
$\frac{NU\,\alpha}{NTO}$	90.9 %	87 %	95 %	92.3 %
$\frac{NU\,\beta}{NTO}$	87.5 %	85 %	90 %	88 %
$\frac{NP}{NTO}$	9.1 %	13 %	5 %	7.7 %
$\frac{NA}{NTO}$	3.4 %	2 %	5 %	4.3 %

Pigliando ora brevemente in considerazione dapprima i dati nostri riguardanti il *sangue*, possiamo dire che in genere coincidono con quelli riportati dai pochi autori ricordati, e, per accennare alla porzione azotata, che maggiormente ha richiamato l'attenzione dei ricercatori in questi ultimissimi anni, dirò con Ascoli G. che la quantità dei prodotti intermedi solubili nell'acido fosfotungstico, oscilla intorno al 20 % dell'azoto totale, sicchè è una frazione azotata abbastanza ragguardevole. E, venendo al punto che più ci interessa, cioè all'influenza delle singole albumine somministrate sulla ripartizione delle scorie azotate del sangue, vediamo che l'*azoto totale* raggiunge il suo massimo nel periodo con *roborat;* il rapporto $\frac{NU\,\alpha}{NTS}$ $\left(\frac{\text{azoto ureico + azoto monoamidico}}{\text{azoto totale del sangue}}\right)$ è alquanto più elevato colle *uovà*, mentre raggiunge il valore più basso colla *carne;* col roborat e col latte si hanno cifre intermedie; il rapporto $\frac{NU\,\beta}{NTS}$ $\left(\frac{\text{azoto ureico}}{\text{azoto totale}}\right)$ può anch'esso subire qualche oscillazione in rapporto colla dieta, dimostrandosi più elevato coll'albumina vegetale, e più basso colla dieta carnea; il rapporto $\frac{NP}{NTS}$ (azoto precipitabile dall'acido fosfotungstico: azoto totale) è massimo colla carne e minimo colle uova; il rapporto $\frac{NA}{NTS}$ (azoto monoamido sta ad azoto totale) subisce assai piccole oscillazioni.

Confrontabile coi pochi dati riportati dagli autori è l'abbassarsi del rapporto $\frac{NU\,\alpha}{NTS}$ (cui noi possiamo aggiungere ancora del rapporto $\frac{NU\,\beta}{NTS}$) colla somministrazione dell'albumina della carne, fatto rilevato già dall'Ascoli.

Riguardo alle *urine*, dobbiamo dire anzitutto che i valori subirono delle

oscillazioni alle volte abbastanza cospicue anche nei diversi giorni di uno stesso periodo, ciò che fu assai evidente in ispecie nel periodo carneo. L'eliminazione dell'azoto totale fu massima col latte, minima col roborat; e, venendo ai rapporti, quello dell'azoto non precipitabile dall'acido fosfotungstico (azoto ureico + azoto monoamidico) fu massimo colla carne, minimo colle uova (nel primo individuo: 88 %-94 %; nel secondo: 95 %-87 %); ed analogamente a tale reperto, piacemi ricordare come già da altri autori fu affermato che il coefficiente ureico è alquanto più elevato colla dieta carnea che con altre diete (ad es. vegetale): le ricerche di Ascoli G., Bleibtreu, Gummlich informino.

Il rapporto dell'azoto precipitabile dall'acido fosfotungstico all' azoto totale è al contrario massimo colle uova, minimo colla carne (nel primo individuo 16-12 %, nel secondo 13-5 %); l'azoto degli acidi monoamidici oscillò nel primo caso fra 1,9-5 %, nel secondo caso fra 2-5 %, il massimo dei valori dell'azoto monoamidico corrispose in ambedue gli individui al periodo carneo; il quale ultimo dato va d'accordo con quanto ha trovato il Landau.

Cercando ora di mettere a confronto i risultati ottenuti pel sangue con quelli avuti per le urine, notiamo che assai spesso vi è quasi opposizione fra lo stesso rapporto considerato nel sangue e nelle urine, ciò che è più che mai evidente rispetto al periodo carneo, dove ad un massimo rapporto nel sangue corrisponde un minimo nelle urine e viceversa. Avuto riguardo alle oscillazioni talora notate anche nello stesso periodo nei risultati ottenuti nelle urine, possiamo dire che l'esame di queste ultime poco si presta a considerazioni di indole generale, mentre le indagini sul sangue possono già dirci qualche cosa sulla elaborazione del materiale azotato sotto l'influenza delle singole albumine ingerite, in quanto i dati riguardo al sangue sono abbastanza costanti nei due individui presi in considerazione. Ritenuto che l'urea rappresenti il prodotto più elaborato delle scorie azotate, noi potremmo affermare che l'albumina della carne è la meno adatta a procurare nell'organismo la più completa elaborazione, tant'è che il rapporto $\frac{NU\beta}{NTS}$ si abbassa notevolmente nel sangue circolante, mentre aumentano gli altri valori; l'albumina vegetale (roborat) al contrario è quella che può far raggiungere nell'organismo il massimo di elaborazione al materiale azotato; coll'albumina del latte e delle uova si offrirebbero rapporti intermedi.

***

Veduto così il comportamento del ricambio azotato nel sano è lecito addentrarci nel campo patologico, occupandoci in primo luogo dei *nefritici*.

Mentre esistono molti lavori sul ricambio azotato dei nefritici, pochi sono quelli condotti sulla scorta dei nuovi metodi d'indagine da noi adope-

rati: ci sembra che solo esistano le ricerche fatte nella nostra clinica da Ascoli G., quelle di Ascoli e De-Grazia, quelle di v. Jaksch, e da ultimo quelle di Halpern della clinica di Senator. Mentre Ascoli e v. Jaksch presero in esame oltre le urine anche il sangue, almeno sotto certi rapporti, Halpern si limitò allle sole urine; ma l'influenza della dieta sul ricambio azotato nei nefritici non fu ancora studiata coi nuovi metodi, e solo nei lavori di Ascoli si trova qua e là qualche accenno. Ora, oltre all'importanza scientifica che avrebbe potuto avere tale ricerca, era forse da attenderci da essa anche qualche risultato d'interesse pratico.

Per la metodica noi procedemmo come per l'individuo normale; solo diremo che le urine erano da noi preventivamente dealbuminizzate, ciò che porta ad evitare qualche errore d'interpretazione e rende il reperto confrontabile con quello delle urine normali: l'utilità della dealbuminizzazione preventiva è affermata anche da Halpern.

Anche pei nefritici abbiamo considerati i quattro periodi diversi come pei sani; consci però delle oscillazioni che suole offrire il ricambio azotato dei nefritici abbiamo spesso procurato che ciascun periodo durasse dai 5 ai 6 giorni, aumentando anche il numero dei giorni, in cui l'ammalato stava alla stessa dieta del periodo che doveva poi ricadere in esame; solo raramente accadde di dover omettere in qualche giorno dei singoli periodi talune ricerche; ciò però non poteva portare gran pregiudizio, attenendoci noi ai valori medi ricavati da dati certamente sufficienti allo scopo. Abbiamo praticato le indagini sopra *nove nefritici*, dei quali 4 offrivano clinicamente i segni di una nefrite cronica prevalentemente interstiziale, 4 di una nefrite cronica prevalentemente parenchimatosa, ed 1 di una nefrite acuta: nelle seguenti tavole riportiamo, come al solito, i dati medi per ciascun periodo.

OSSERVAZIONE I. — *Diagnosi*: Nefrite cronica (prevalentemente) interstiziale.

M..... R..... d'anni 39. Fu affetta ripetutamente da malaria, di cui rimangono le traccie nel fatto che il fegato e la milza sono tutt'ora ingrossati. E' in istato scadente di nutrizione. All'infuori della malaria pregressa null'altro risulta di notevole e da potersi porre in rapporto colla malattia attuale, i cui primi sintomi si iniziarono circa 17 mesi or sono.

La dieta conteneva gm. 9.2 di azoto e gm. 214 circa d'idrati di carbonio. Per ogni chilogrammo di peso dell'ammalato si somministravano circa 30 calorie. Nel primo periodo (12-16 aprile 1905) circa 8 gm. di azoto degli alimenti erano contenuti in *latte* e *plasmon*, nel secondo periodo (30 aprile-6 maggio 1905), nel terzo periodo (19-23 maggio), nel quarto periodo (7-11 giugno) lo stesso numero di grammi in azoto erano rispettivamente contenuti in *uova*, *carne* e *roborat*.

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 16 aprile)	II periodo Uova (Salasso 6 maggio)	III periodo Carne (Salasso 23 maggio)	IV periodo Roborat (Salasso 11 giugno)
NTS ‰	gm. 0.753	gm. 0.85	gm. 0.882	gm. 0.720
NU α ‰ . . .	» 0.5384	» 0.629	» 0.6438	» 0.5169
NU β ‰ . . .	» 0.4209	» 0.4802	» 0.4762	» 0.4104
NP ‰	» 0.2146	» 0.221	» 0.2382	» 0.2031
NA ‰	» 0.1175	» 0.1488	» 0.1676	» 0.1065
$\frac{NU\alpha}{NTS}$	71.5 %	74 %	73 %	71.8 %
$\frac{NU\beta}{NTS}$	55.9 %	56.5 %	54 %	57 %
$\frac{NP}{NTS}$	28.5 %	26 %	27 %	28.2 %
$\frac{NA}{NTS}$	15.6 %	17.5 %	19 %	14.8 %

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Latte (12-16 aprile 1905)	II periodo Uova (30 aprile-6 maggio)	III periodo Carne (19-23 maggio)	IV periodo Roborat (7-11 giugno)
Quantità . . .	cmc. 2600	cmc. 2070	cmc. 2000	cmc. 2400
Densità	1009	1010	1011	1010
NTO	gm. 9.22	gm. 8.7	gm. 8.3	gm. 8.4
NU α	» 6.915	» 7.134	» 6.64	» 6.552
NU β	» 6.73	» 6.342	» 5.793	» 6.451
NP	» 2.305	» 1.566	» 1.66	» 1.848
NA	» 0.185	» 0.792	» 0.847	» 0.101
$\frac{NU\alpha}{NTO}$	75 %	82 %	80 %	78 %
$\frac{NU\beta}{NTO}$	73 %	72.9 %	69.8 %	76.8 %
$\frac{NP}{NTO}$	25 %	18 %	20 %	22 %
$\frac{NA}{NTO}$	2 %	9.1 %	10.2 %	1.2 %

NB. — L'ammalata è quasi in equilibrio nel ricambio azotato. Si ebbero forti oscillazioni nei valori, specialmente nel periodo carneo.

OSSERVAZIONE II. — *Diagnosi*: Nefrite cronica (prevalentemente) interstiziale.

P..... O..... di anni 55. Fatto anamnestico notevole è l'intossicazione cronica da piombo. Non si possono stabilire gli inizi della malattia attuale, che è insorta subdolamente.

La dieta conteneva gm. 13.6 di azoto e gm. 230 circa di idrati di carbonio. Per ogni chilogramma di peso si somministrarono circa 33 calorie. Nel primo periodo (7-12 gennaio 1905) circa 12 gm. di azoto degli alimenti era contenuto in *latte* e *plasmon;* nel secondo periodo (23-29 gennaio), nel terzo (16-20 febbraio), nel quarto (2-6 marzo) lo stesso numero di grammi di azoto erano rispettivamente contenuti in *uova*, *carne* e *roborat*.

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 12 gennaio)	II periodo Uova (Salasso 29 gennaio)	III periodo Carne (Salasso 20 febbraio)	IV periodo Roborat (Salasso 6 marzo)
NTS ‰	gm. 0.97	gm. 1.036	gm. 1.304	gm. 1.011
NU α ‰ . . .	» 0.675	» 0.756	» 0.928	» 0.707
NU β ‰ . . .	» 0.514	» 0.555	» 0.506	» 0.546
NP ‰	» 0.295	» 0.280	» 0.376	» 0.304
NA ‰	» 0.161	» 0.201	» 0.422	» 0.161
$\frac{NU\alpha}{NTS}$	69.6 %	73 %	71.2 %	70 %
$\frac{NU\beta}{NTS}$	53 %	53.6 %	49 %	54 %
$\frac{NP}{NTS}$	30.4 %	27 %	28.8 %	30 %
$\frac{NA}{NTS}$	16.6 %	19.4 %	22.2 %	16 %

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Latte	II periodo Uova	III periodo Carne	IV periodo Roborat
Quantità . . .	cmc. 2800	cmc. 2500	cmc. 2720	cmc. 2635
Densità	1009	1009	1008	1009
NTO	gm. 14.89	gm. 13.75	gm 13.10	gm. 13.152
NU α	» 12.477	» 12.003	» 10.49	» 11.337
NU β	» 11.018	» 10.1	» 9.432	» 9.469
NP	» 2.413	» 1.747	» 2.61	» 1.815
NA	» 1.459	» 1.9	» 1.058	» 1.868
$\frac{NU\alpha}{NTO}$	83.8 %	87.3 %	80.1 %	86.2 %
$\frac{NU\beta}{NTO}$	74 %	73.5 %	72 %	72 %
$\frac{NP}{NTO}$	16.0 %	12.7 %	19.9 %	13.8 %
$\frac{NA}{NTO}$	9.8 %	13.8 %	8.1 %	14.2 %

NB. — L'ammalato è in perdita di azoto specialmente nel periodo latteo; anche qui si ebbero a notare oscillazioni nei valori pure di uno stesso periodo.

OSSERVAZIONE III. — *Diagnosi*: Nefrite interstiziale cronica.

G..... C..... di anni 44. Di notevole vi è soltanto un'infezione tifoide due anni or sono; questo è l'unico dato anamnestico che possa aver rapporto colla malattia attuale.

La dieta conteneva gm. 12.5 di azoto e gm. 220 circa di idrati di carbonio; per ogni chilogramma di peso si somministrarono circa 32 calorie. Nel primo periodo (1-5 giugno 1905) circa gm. 10.3 di azoto erano contenuti in *latte* e *plasmon;* nel secondo periodo (18-22 giugno), nel terzo periodo (2-6 luglio), nel quarto periodo (20-24 luglio) la stessa quantità di azoto era rispettivamente contenuta in *uova, carne* e *roborat.*

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 5 giugno 1995)	II periodo Uova (Salasso 22 giugno 1905)	III periodo Carne (Salasso 6 luglio 1905)	IV periodo Roborat (Salasso 24 luglio 1905)
NTS ‰. . . .	gm. 0.945	gm. 0.99	gm. 1.053	gm. 0.995
NU α ‰. . . .	» 0.6256	» 0.673	» 0.735	» 0.6795
NU β ‰. . . .	» 0.441	» 0.5148	» 0.541	» 0.498
NP ‰	» 0.3194	» 0.317	» 0.318	» 0.3155
NA ‰.	» 0.184	» 0.1582	» 0.194	» 0.181
$\frac{NU\alpha}{NTS}$	66.2 %	68 %	69.8 %	68.3 %
$\frac{NU\beta}{NTS}$	46.7 %	52 %	54.4 %	50.1 %
$\frac{NP}{NTS}$	33.8 %	32 %	30.2 %	31.7 %
$\frac{NA}{NTS}$	19.5 %	16 %	18.4 %	18.2 %

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Latte	II periodo Uova	III periodo Carne	IV periodo Roborat
Quantità......	cmc. 3050	cmc. 2970	cmc. 2980	cmc. 3000
Densità.......	1009	1010	1010	1010
NTO	gm. 13.6	gm. 13.1	gm. 11.8	gm. 12.7
NU α	» 10.472	» 9.89	» 8.66	» 9.525
NU β	» 9.656	» 8.646	» 7.835	» 8.61
NP	» 3.128	» 3.21	» 3.14	» 3.175
NA	» 0.816	» 1.244	» 2.965	» 0.915
$\frac{NU\alpha}{NTO}$	77 %	75.5 %	73.4 %	75.%
$\frac{NU\beta}{NTO}$	71 %	66 %	66.4 %	67.8 %
$\frac{NP}{NTO}$	23 %	24.5 %	26.6 %	25 %
$\frac{NA}{NTO}$	6 %	9.5 %	7 %	7.2 %

NB. — L'ammalato è in leggera perdita di azoto soprattutto nei primi due periodi. Notevoli oscillazioni specialmente nei giorni del periodo carneo.

OSSERVAZIONE IV. — *Diagnosi*: Nefrite cronica interstiziale.

A..... C..... di anni 62. Nell'anamnesi v'e solo da rilevare il vaiuolo sofferto da bimbo. E' un arterio-sclerotico. I primi segni della malattia attuale si ebbero 5 anni or sono.

La dieta conteneva gm. 13.5 di azoto e gm. 180 circa di idrati di carbonio. Nel primo periodo (16-20 dicembre 1905) circa 11 gm. di azoto erano contenuti in *latte* e *plasmon;* nel secondo periodo (30 dicembre 1905-4 gennaio 1906) e nel terzo periodo (18-21 gennaio 1906) la stessa quantità di azoto era contenuta rispettivamente in *uova* e *carne*. Il *roborat* per insubordinazione dell'ammalato non fu potuto somministrare.

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 20 dicembre 1905)	II periodo Uova (Salasso 4 gennaio 1906)	III periodo Carne (Salasso 21 gennaio 1906)
NTS ‰	gm. 0.69	gm. 0.72	gm. 0.80
NU α ‰	» 0.483	» 0.511	» 0.552
NU β ‰	» 0.352	» 0.374	..
NP ‰	» 0.207	» 0.209	gm. 0.248
NA ‰	» 0.131	» 0.137	..
$\frac{NU\alpha}{NTS}$	70 %	71 %	69 %
$\frac{NU\beta}{NTS}$	51 %	52 %	..
$\frac{NP}{NTS}$	30 %	29 %	31 %
$\frac{NA}{NTS}$	19 %	19 %	..

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Latte	II periodo Uova	III periodo Carne
Quantità	cmc. 2500	cmc. 2100	cmc. 2000
Densità	1010	1011	1011
NTO.	gm. 13.6	gm. 12.5	gm. 10.2
NU α.	» 10.2	» 9.0	» 7.752
NU β.	» 9.52	» 8.0	» 6.732
NP	» 3.4	» 3.5	» 2.45
NA	» 0.68	» 1.0	» 1.02
$\frac{NU\alpha}{NTO}$	75 %	72 %	76 %
$\frac{NU\beta}{NTO}$	70 %	64 %	66 %
$\frac{NP}{NTO}$	25 %	28 %	24 %
$\frac{NA}{NTO}$	5 %	8 %	10 %

NB. — Da notarsi che nel periodo carneo si ebbe una probabile ritenzione di azoto, mentre invece nel periodo latteo l'ammalato è in perdita di azoto.

OSSERVAZIONE V. — *Diagnosi*: Nefrite parenchimatosa cronica.

N..... C..... di anni 53. Non si riesce a mettere in evidenza nessun dato anamnestico importante che possa avere relazione colla malattia attuale, la quale si iniziò subdolamente in data che non si riesce a precisare. A principio della ricerca esisteva un leggero grado di edemi al sacro ed agli arti inferiori; nelle ultime ricerche gli edemi erano scomparsi.

La dieta conteneva gm. 13 di azoto e gm. 170 circa di idrati di carbonio. Per ogni chilogrammo di peso dell'infermo si somministravano circa 31 calorie. Nel primo periodo (2-6 aprile 1905) circa gm. 10.5 di azoto erano contenuti in *latte* e *plasmon;* nel secondo periodo (18-23 aprile), nel terzo periodo (4-8 maggio), nel quarto periodo (18-23 maggio), la stessa quantità di azoto era contenuta in *uova, carne* e *roborat.*

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 6 aprile 1905)	II periodo Uova (Salasso 23 aprile 1905)	III periodo Carne (Salasso 8 maggio 1905	IV periodo Roborat (Salasso 22 maggio 1905)
NTS ‰ . . .	gm. 0.566	gm. 0.578	gm. 0.610	gm. 0.56
NUα ‰ . . .	» 0.362	» 0 393	» 0.402	» 0.3589
NUβ ‰ . . .	» 0.2999	» 0.3099	» 0.298	» 0.3074
NP ‰	» 0.204	» 0.185	» 0.208	» 0.2011
NA ‰	» 0.0621	» 0.0831	» 0.104	» 0 0515
$\frac{NU\alpha}{NTS}$	64 %	68 %	65.9 %	64.1 %
$\frac{NU\beta}{NTS}$	53 %	53.5 %	48.9 %	54.9 %
$\frac{NP}{NTS}$	36 %	32 %	34.1 %	35.9 %
$\frac{NA}{NTS}$	11 %	14.5 %	17 %	9.2 %

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Latte	II periodo Uova	III periodo Carne	IV periodo Roborat
Quantità . . .	cmc. 1320	cmc. 1050	cmc. 1200	cmc. 1300
Densità	1015	1016	1016	1016
NTO	gm. 14.2	gm. 13.04	gm. 12.9	gm. 12.96
NUα	» 10.22	» 9.91	» 9.61	» 9.59
NUβ	» 9.173	» 8.515	» 8.127	» 8.579
NP	» 3.98	» 3.13	» 3.29	» 3.37
NA	» 1.047	» 1.395	» 1.483	» 1.02
$\frac{NU\alpha}{NTO}$	72 %	76 %	74.5 %	74 %
$\frac{NU\beta}{NTO}$	64.6 %	65.3 %	63 %	66.2 %
$\frac{NP}{NTO}$	28 %	24 %	25.5 %	26 %
$\frac{NA}{NTO}$	7.9 %	10.7 %	11.5 %	7.8 %

NB. — L'ammalato è in perdita di azoto, più specialmente nei primi due periodi, forse in rapporto col riassorbimento degli edemi; da rilevarsi ancora forti oscillazioni nelle diverse giornate dei singoli periodi.

OSSERVAZIONE VI. — *Diagnosi* : Nefrite parenchimatosa cronica.

A..... M..... di anni 57. La malattia attuale si iniziò pare alquanto acutamente con dolori ai lombi, in seguito a raffreddamento (?) nell'ottobre 1903. Nessun altro dato anamnestico importante. I leggeri edemi che esistevano agli arti inferiori al suo ingresso in clinica erano scomparsi al tempo delle nostre ricerche.

La dieta conteneva gm. 12 circa di azoto e gm. 150 di idrati di carbonio. Per ogni kg. di peso erano somministrati circa 30 calorie. Nel primo periodo (3-6 gennaio 1905) gm. 10.3 di azoto erano contenuti in *latte* e *plasmon*, nel secondo (14-18 gennaio), nel terzo periodo (31 gennaio-3 febbraio) lo stesso numero di gm. in azoto erano contenuti rispettivamente in *uova* e *carne*.

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 6 gennaio 1905)	II periodo Uova (Salasso 18 gennaio 1905)	III periodo Carne (Salasso 3 febbraio 1905)
NTS ‰	gm. 0.698	gm. 0.725	gm. 0.77
NUα ‰	» 0.467	» 0.5024	» 0.5544
NUβ ‰	» 0.3273	» 0.3871	» 0.4065
NP	» 0.231	» 0.2226	» 0.2156
NA	» 0.1397	» 0.1153	» 0.1479
$\frac{NU\alpha}{NTS}$	67 %	69.3 %	72 %
$\frac{NU\beta}{NTS}$	46.9 %	53.4 %	52.8 %
$\frac{NP}{NTS}$	33 %	30.7 %	28 %
$\frac{NA}{NTS}$	20.1 %	15.9 %	19.2 %

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Latte	II periodo Uova	III periodo Carne
Quantità	cmc. 1680	cmc. 1500	cmc. 1200
Densità	1019	1019	1020
NTO	gm. 13.9	gm. 13.2	gm. 12.75
NUα	» 11.133	» 10.296	» 9.6
NUβ	» 10.48	» 8.844	» 8.733
NP	» 2.767	» 2.904	» 3.15
NA	» 0.653	» 1.452	» 0.87
$\frac{NU\alpha}{NTO}$	80.1 %	78 %	75.3 %
$\frac{NU\beta}{NTO}$	75.4 %	67 %	68.5 %
$\frac{NP}{NTO}$	19.9 %	22 %	24.7 %
$\frac{NA}{NTO}$	4.7 %	11 %	6.8 %

NB. — Anche qui da rilevarsi le perdite in azoto più cospicue nei primi periodi e le oscillazioni nei giorni singoli dei diversi periodi.

OSSERVAZIONE VII. — *Diagnosi*: Nefrite parenchimatosa cronica.

G..... G..... di anni 44. Dati anamnestici unici sono reumatismo articolare acuto e pleurite così detta reumatica pregressa. Inizio della malattia attuale alquanto bruscamente il 20 gennaio 1905.

La dieta conteneva circa gm. 13.8 di azoto e gm. 180 di idrati di carbonio. Per ogni kg. di peso circa 32 calorie. Nel primo periodo (28 febbraio-2 marzo) gm. 11 di azoto erano contenuti in *latte* e *plasmon*; nel secondo (12-16 marzo), nel terzo (28-31 marzo), nel quarto (10-14 aprile) periodo, lo stesso numero di gm. di azoto erano rappresentati da *uova, carne, roborat.*

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 2 marzo 1905)	II periodo Uova (Salasso 16 marzo)	III periodo Carne (Salasso 31 marzo)	IV periodo Roborat (Salasso 14 aprile)
NTS ‰. . . .	gm. 0.75	gm. 0.783	gm. 0.82	gm. 0.794
NU α ‰. . . .	» 0.4822	» 0.524	» 0.5658	» 0.5359
NU β ‰ . . .	» 0.383	» 0.4619	» 0.4756	» 0.446
NP ‰	» 0.2678	» 0.259	» 0.2542	» 0.2581
NA ‰	» 0.0992	» 0.0621	» 0.0902	» 0.0899
$\frac{NU\alpha}{NTS}$	64.3 %	67 %	69 %	67.5 %
$\frac{NU\beta}{NTS}$	51.1 %	59 %	58 %	56 %
$\frac{NP}{NTS}$	35.7 %	33 %	31 %	32.5 %
$\frac{NA}{NTS}$	13.2 %	8 %	11 %	11.5 %

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Latte	II periodo Uova	III periodo Carne	IV periodo Roborat
Quantità . . .	cmc. 1520	cmc. 1330	cmc. 1400	cmc. 1500
Densità	1016	1017	1017	1017
NTO	gm. 14	gm. 13.3	gm. 12.7	gm. 13.2
NU α	» 12.46	» 11.477	» 10.579	» 11.22
NU β	» 11.06	» 9.349	» 9.04	» 9.662
NP	» 1.54	» 1.823	» 2.121	» 1.98
NA	» 1.40	» 2.128	» 1.539	» 1.558
$\frac{NU\alpha}{NTO}$	89 %	86.3 %	83.3 %	85 %
$\frac{NU\beta}{NTO}$	79 %	70.3 %	71.2 %	73.2 %
$\frac{NP}{NTO}$	11 %	13.7 %	16.7 %	15 %
$\frac{NA}{NTO}$	10 %	16 %	12.1 %	11.8 %

NB. — Stesse osservazioni del caso precedente.

OSSERVAZIONE VIII. — *Diagnosi*: Nefrite parenchimatosa cronica.

N..... F..... di anni 26. Ebbe sifilide ed è alcoolista. Gli inizi della malattia attuale furono subdoli e risalgono, pare, a quattro anni or sono.

La dieta conteneva gm. 12 di azoto e gr. 160 di idrati di carbonio. Nel primo periodo (10-13 dicembre 1905) circa gm. 9.5 di azoto erano contenuti in *latte* e *plasmon*, nel secondo (18-22 dicembre) e nel terzo periodo (28 dicembre 1905-2 gennaio 1906) la stessa quantità di azoto era contenuta rispettivamente in *carne* ed *albumina vegetale*. A causa di errori nella dieta, non teniamo calcolo del periodo in cui all'ammalato si somministravano uova.

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 13 dic. 1905)	II periodo Carne (Salasso 22 dicem.)	III periodo Roborat (Salasso 2 genn. 1906)
NTS ‰	gm. 0.725	gm. 0.80	gm. 0.68
NU α ‰	» 0.4785	» 0.533	» 0.428
NU β ‰	» 0.355	» 0.380	» 0.332
NP ‰	» 0.247	» 0.267	» 0.252
NA ‰	» 0.123	» 0.152	» 0.0965
$\frac{NU\,\alpha}{NTS}$	66 %	66.6 %	63 %
$\frac{NU\,\beta}{NTS}$	49 %	47.6 %	48.8 %
$\frac{NP}{NTS}$	34 %	33.4 %	37 %
$\frac{NA}{NTS}$	17 %	19 %	14.2 %

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Uova	II periodo Carne	III periodo Roborat
Quantità	cmc. 1860	cmc. 1700	cmc. 1800
Densità	1014	1016	1015
NTO	gm. 13.3	gm. 11.9	gm. 12.5
NU α	» 9.84	» 8.92	» 9.3
NU β	» 8.88	» 7.865	» 8.42
NP	» 3.46	» 2.98	» 3.2
NA	» 0.96	» 1.055	» 0.88
$\frac{NU\,\alpha}{NTO}$	74 %	75 %	74.4 %
$\frac{NU\,\beta}{NTO}$	66.8 %	66.1 %	67.4 %
$\frac{NP}{NTO}$	26 %	25 %	25.6 %
$\frac{NA}{NTO}$	7.2 %	8.9 %	7 %

NB. — L'ammalato è in leggera perdita di azoto più marcata nel primo periodo.

Osservazione IX. — *Diagnosi*: Nefrite acuta.

G..... A..... di anni 41. Pochi giorni prima dell'inizio della malattia attuale, ebbe faringite con febbre e dolori ai muscoli della nuca, classificati dal medico curante come fatti reumatici. Le ricerche hanno avuto luogo dieci giorni dopo un accesso uremico.

La dieta conteneva gm. 10.8 di azoto e gm. 150 di idrati di carbonio; 28 calorie per ogni chilogrammo di peso. Durante il primo periodo (28 maggio-1 giugno 1905) circa gm. 9 di azoto erano contenuti in *latte* e *plasmon*; nel secondo (10-14 giugno), nel terzo periodo (24-29 giugno) lo stesso numero di grammi di azoto erano contenuti rispettivamente in *uova* e *roborat*.

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 1° giugno 1905)	II periodo Uova (Salasso 14 giugno 1905)	III periodo Roborat (Salasso 29 giugno 1905)
NTS ‰	gm. 0.733	gm. 0.809	gm. 0.756
NU α ‰	» 0.5167	» 0.5921	» 0.5594
NU β ‰	» 0.406	» 0.491	» 0.452
NP ‰	» 0.2163	» 0.217	» 0.197
NA ‰	» 0.1107	» 0.101	» 0.107
$\frac{NU\alpha}{NTS}$	70.5 %	73.2 %	74 %
$\frac{NU\beta}{NTS}$	55.4 %	60.7 %	59.8 %
$\frac{NP}{NTS}$	29.5 %	26.8 %	26 %
$\frac{NA}{NTS}$	15.1 %	12.5 %	14.2 %

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Latte	II periodo Uova	III periodo Roborat
Quantità	cmc. 1050	cmc. 980	cmc. 1000
Densità	1012	1014	1013
NTO.	gm. 11.3	gm. 10.52	gm. 10.9
NU α.	» 9.718	» 8.521	» 8.698
NU β.	» 8.814	» 7.269	» 7.575
NP.	» 1.582	» 1.999	» 2.202
NA	» 0.904	» 1.252	» 1.393
$\frac{NU\alpha}{NTO}$	86 %	81 %	79.8 %
$\frac{NU\beta}{NTO}$	78 %	69.1 %	69.5 %
$\frac{NP}{NTO}$	14 %	19 %	20.2 %
$\frac{NA}{NTO}$	8 %	11.9 %	10.3 %

NB. — Si nota una leggera perdita di azoto, più marcata nel primo periodo.

(Continua).

II.

Istituto d'Anatomia Patologica della R. Università di Roma
diretto dal Prof. E. Marchiafava

Contributo allo studio anatomo-patologico delle cisti dell'ipofisi cerebrale e dell'infantilismo

per il Dott. ALESSIO NAZARI, Aiuto.

Intorno allo studio delle cisti dell'ipofisi esiste una scarsa letteratura. I primi dati si trovano in Wepfer, il quale parla di un « sinus plenus muco, qui in gelatinam subflavam pellucidam concreverat », quindi in Bonet, il quale descrive in corrispondenza dell'ipofisi la presenza di un « humor unctuosus, pellucidus, stylo visci instar adhaerens », e in Morgagni in cui si legge: « Novissime, dum pituitariam glandulam educere vellem ex sua sede; a levi eius compressione mucus prodiit pellucidus, subflavus, cum eo qui ad osculum uteri est, nisi quod non ita erat tenax, comparandus, pro mole glandulae non paucus; quem in mucum abiisse crederes non modicam ejus glandulae partem; nam exigua hujus et informis restabat portio; eaque, tactus et visus iudicio secundum naturam; glandulae autem reliquum, eiusque appendix nusquam apparebant ».

Engel nel 1839, in una dissertazione inaugurale « sull'ipofisi e sull'infundibulo » riferisce di una ipofisi nella quale si trovò una cavità ripiena di liquido mucoso, grigiastro. Un altro caso incerto è ricordato da Abercrombie il quale trovò tra i due nervi ottici un tumore della grandezza di un uovo di gallina contenente un liquido puriforme.

Weichselbaum nel suo lavoro sulle neoformazioni dell'ipofisi pubblicato nel 1879, si occupa particolarmente dell'argomento. Secondo questo autore le cisti e specialmente quelle a contenuto colloide, rappresentano le neoformazioni più frequenti dell'ipofisi, ma esse ordinariamente raggiungono soltanto una grandezza poco considerevole, che va da quella di un chicco di canapa a quella di una ciliegia. L'autore stabilisce come sede costante delle cisti colloidi la parte posteriore del lobo anteriore dell'ipofisi; però aggiunge che possono trovarsi anche nel lobo posteriore.

Il contenuto delle cisti colloidi non ha sempre gli stessi caratteri, ed ora si presenta come una massa di aspetto colloide più o meno consistente, ora come un liquido di aspetto lattiginoso. In ambo i casi si trovano in esso quali elementi mor-

fologici granuli rotondeggianti a zolle di aspetto omogeneo o granuloso, epitelii e goccioline di grasso, alla presenza delle quali sarebbe dovuto l'aspetto lattiginoso del liquido.

Riguardo alla natura dell'epitelio di rivestimento delle cisti, l'autore riscontrò sempre l'epitelio cilindrico vibratile, a cellule più o meno alte, molte delle quali contenevano nel loro interno vescicole di aspetto omogeneo. Per rispondere alla questione del modo di sviluppo delle cisti e dell'origine di questo epitelio, l'autore considera lo sviluppo embriologico e la struttura normale dell'ipofisi. Le cisti originerebbero dagli spazi cavi esistenti nel punto in cui il lobo posteriore dell'ipofisi passa nel lobo anteriore. Tali spazi che sono sempre rivestiti da un epitelio cilindrico, talora anche vibratile, e contengono dense masse colloidali, rappresentano residui embrionali, dai quali trarrebbe origine la formazione delle cisti. L'autore crede di dover ammettere anche un altro modo di origine delle cisti colloidi, dipendente da una esagerata degenerazione colloide dei follicoli glandolari delle parti posteriori del lobo anteriore. Riguardo alla formazione di cisti con epitelio vibratile nel lobo posteriore, queste origenerebbero, secondo l'autore, come le cisti del lobo anteriore, dagli spazi cavi preesistenti in quest'ultimo, ma sarebbero cresciute verso il lobo posteriore e separate dal loro luogo di origine, oppure sarebbero da riportarsi ad una dilatazione cistica del canale centrale una volta esistente nell'interno del lobo posteriore.

Oltre le cisti mucose e colloidi alle quali appartengono i casi finora ricordati esiste un altro gruppo di neoformazioni cistiche dell'ipofisi, che comprende le cisti dermoidi e i colesteatomi.

Il primo che ne faccia parola è lo Zenker, il quale nel 1857 descrive in una bambina il reperto anatomico di una cisti della grandezza di un uovo di gallina, che aveva sede nella sella turcica, e conteneva un liquido acquoso torbido, di colorito rossastro bruno, nel quale erano sospesi in gran numero piccoli fiocchi di colorito giallastro e numerosi corpuscoli splendenti. L'esame microscopico dimostrò in questo liquido la presenza di numerosi globuli rossi normali e alterati, di granuli di varia grandezza e di abbondanti cristalli di colesterina. La superficie interna della cisti era rivestita di epitelio pavimentoso.

Bonorden nel 1892 a proposito del reperto di un colesteatoma della grandezza di una nocciola alla base del cervello in vicinanza dei nervi olfattivi si esprime nel modo seguente intorno alla genesi di queste formazioni. Per la sua sede alla base del cervello il tumore potrebbe essersi formato assai presto, come ammette anche Franke, nella formazione del tubo midollare, tuttavia è più verosimile che lo strozzamento del germe ectodermico abbia seguìto lo sviluppo dell'ipofisi dall'ectoderma del primitivo seno boccale. Il lobo anteriore più grande dell'ipofisi si sviluppa, come è noto, dalla saccoccia ipofisaria, estroflessione dell'ectoderma del seno boccale primitivo che attraversa la base primitivamente membranacea del cranio, e più tardi, dopo lo sviluppo della base cartilaginea, è separato dalla parte superiore del faringe, e viene a trovarsi nell'interno della cavità cranica. Da questa estroflessione in seguito alla formazione di gettoni che si fondono e a lor volta si strozzano ha origine l'ipofisi, e durante tale processo può aversi facilmente per la separazione e

per la trasformazione di un germe l'opportunità all'ulteriore formazione di un colesteatoma.

Secondo i dati di Virchow, Gläser, Eppinger, Eberth e di altri esistono tumori aventi i caratteri di colesteatomi, che derivano dagli elementi normali delle membrane del cervello, onde si dovrebbero distinguere i colesteatomi intracranici in due gruppi, il primo dei quali sarebbe rappresentato da formazioni epiteliali di origine ectodermica, mentre il secondo avrebbe origine da proliferazioni dell'endotelio.

Anche Borst nel suo trattato « Die Lehre der Geschwülsten » ritiene che esistano nelle meningi tumori della specie dei colesteatomi così dermoidi che epidermoidi, e che accanto a questi si debba ammettere un tumore omologo endoteliale, al quale vorrebbe riservata in prima linea la denominazione di colesteatoma.

D'altra parte Ribbert classifica i colesteatomi fra i tumori fibroepiteliali. Egli fa derivare i colesteatomi piali da germi epidermoidali aberrati nella cavità cranica, e considera come campata in aria l'altra opinione, secondo la quale tali tumori potrebbero avere anche un'origine endoteliale.

Dello stesso avviso è Henke, il quale non giudica opportuno estendere anche ai colesteatomi il dominio degli endoteliomi, e per interpretare le formazioni alla base del cervello crede si debba ricorrere al concetto di derivazioni ectodermiche embrionali.

Lasciando per ora impregiudicata la questione, sulla quale tornerò in altro punto del lavoro, appartengono certamente al gruppo dei colesteatomi in senso lato i due casi seguenti che mi sono occorsi nell'ospedale di Santo Spirito.

CASO I. — Z. . . . . L. . . . ., di anni 43. Entra all'ospedale il 12 febbraio 1901, e muore il 24 febbraio 1901.

Nulla in via ascendente nè collaterale. Non soffrì di malattia degna di nota fino all'età di 23 anni, quando fu contagiato di sifilide. Fece una cura incompleta, e dipoi stette sempre bene. Al principio dell'anno 1901 cominciò a soffrire di cefalea, che nel mese di febbraio divenne continua e fierissima. L'infermo accusava dolore, specialmente in corrispondenza del vertice del cranio, che aumentava durante la notte. Durante il giorno l'infermo aveva fotofobia, si lamentava di dolore ai globi oculari senza alcun disturbo della visione. In seguito ad una energica cura mercuriale e iodica i sintomi morbosi si attenuarono per tornare di nuovo più intensi fino alla morte, che avvenne nel coma il giorno 24 febbraio 1901. Durante tutta la degenza nell'ospedale l'infermo fu quasi sempre apiretico, e solo raramente presentò lievi elevazioni di temperatura che non oltrepassarono i 37°.5.

All'autopsia non si riscontrò alcunchè di anormale a carico degli organi toracici e addominali. Le uniche alterazioni erano a carico del cervello, il cui lobo temporo-sfenoidale destro appariva aumentato di volume con le circonvoluzioni appianate e i solchi poco evidenti. L'appiattimento era specialmente accentuato a carico della seconda e terza circonvoluzione temporale, del lobo fusiforme, del lobo linguale e dell'uncus.

Sezionando il cervello si notava come nel lobo temporo-occipitale destro il tessuto nervoso fosse sostituito da un tessuto neoplasico molle e riccamente vascolarizzato, che si continuava senza limiti netti col tessuto nervoso circostante. All'esame della base del cervello si riscontrò la glandula pituitaria convertita in una cisti delle dimensioni di cm. 3 di lunghezza e di cm. 1.5 di larghezza. La cisti (fig. 1) appariva costituita da due parti, divise una dall'altra da uno strozzamento anulare non profondo. La parte anteriore inferiore, che era contenuta nella sella turcica misurava mm. 8 di lunghezza e mm. 11 di larghezza.

Osservando il cervello rovesciato sugli emisferi si vedeva questa prima porzione della cisti sovrastare con un aspetto fungiforme alla seconda porzione più grande e di figura ovoidale, che non era contenuta nella cavità della sella turcica.

Questa seconda porzione misurava mm. 22 di lunghezza e mm. 15 di larghezza massima. L'intera cisti era ripiena di un liquido sieroso-torbido, tenuo, non filante, di aspetto micaceo per la presenza di innumerevoli cristalli di colesterina. Alla

Fig 1. La cisti di grandezza naturale. Inferiormente la base del cervello col chiasma dei nervi ottici, superiormente la cisti. La parte superiore più piccola di questa era contenuta nella sella turcica.

superficie anteriore della cisti aderivano il chiasma e i nervi ottici, che apparivano schiacciati. In corrispondenza del margine interno del nervo ottico di destra la superficie esterna della cisti presentava una piccola sporgenza ovoidale delle dimensioni di mm. 5 per 4 e di colorito giallastro. La parete posteriore laterale sinistra della cisti presentava una porzione ossificata di figura triangolare a base

Fig. 2. Porzione ossificata, isolata dal rimanente della cisti, di grandezza naturale.

posteriore, che si prolungava a guisa di uno sperone aguzzo fino al solco di divisione che abbiamo notato esistere fra le due porzioni della cisti. Tale porzione (fig. 2) misurava cm. 1. 5 di base per cm. 8 di altezza e si continuava con limiti dentellati col restante della parete cistica di aspetto fibroso. Distaccata colle forbici, la porzione ossificata in corrispondenza della sua base si presentava notevolmente ispessita (mm. 5 di spessore) e sporgeva nell'interno della cavità cistica con piccole rilevatezze mammellonari a superficie liscia di aspetto osseo. Lo spessore della parte fibrosa della parete cistica superava di poco il mezzo millimetro; solo verso l'infundibolo raggiungeva mm. 1. 5, e presentava al taglio un aspetto com-

patto, quasi cartilagineo. Alla superficie interna della parete cistica aderiva uno scarso detrito biancastro, costituito da grasso e da elementi cellulari desquamati in scarsa quantità.

Esame microscopico. — Porzioni del tessuto cerebrale e l'intera cisti furono fissati in alcool assoluto, inclusi in paraffina, sezionati al microtomo, colorati con ematossilina ed eosina col metodo di Van Gieson per le fibre connettivali e di Weigert per le fibre elastiche. La porzione della parete cistica che sembrava ossificata venne decalcificata colla soluzione di acido nitrico al 10 %, e colorata successivamente con ematossilina ed eosina, o con carminio e acido picrico.

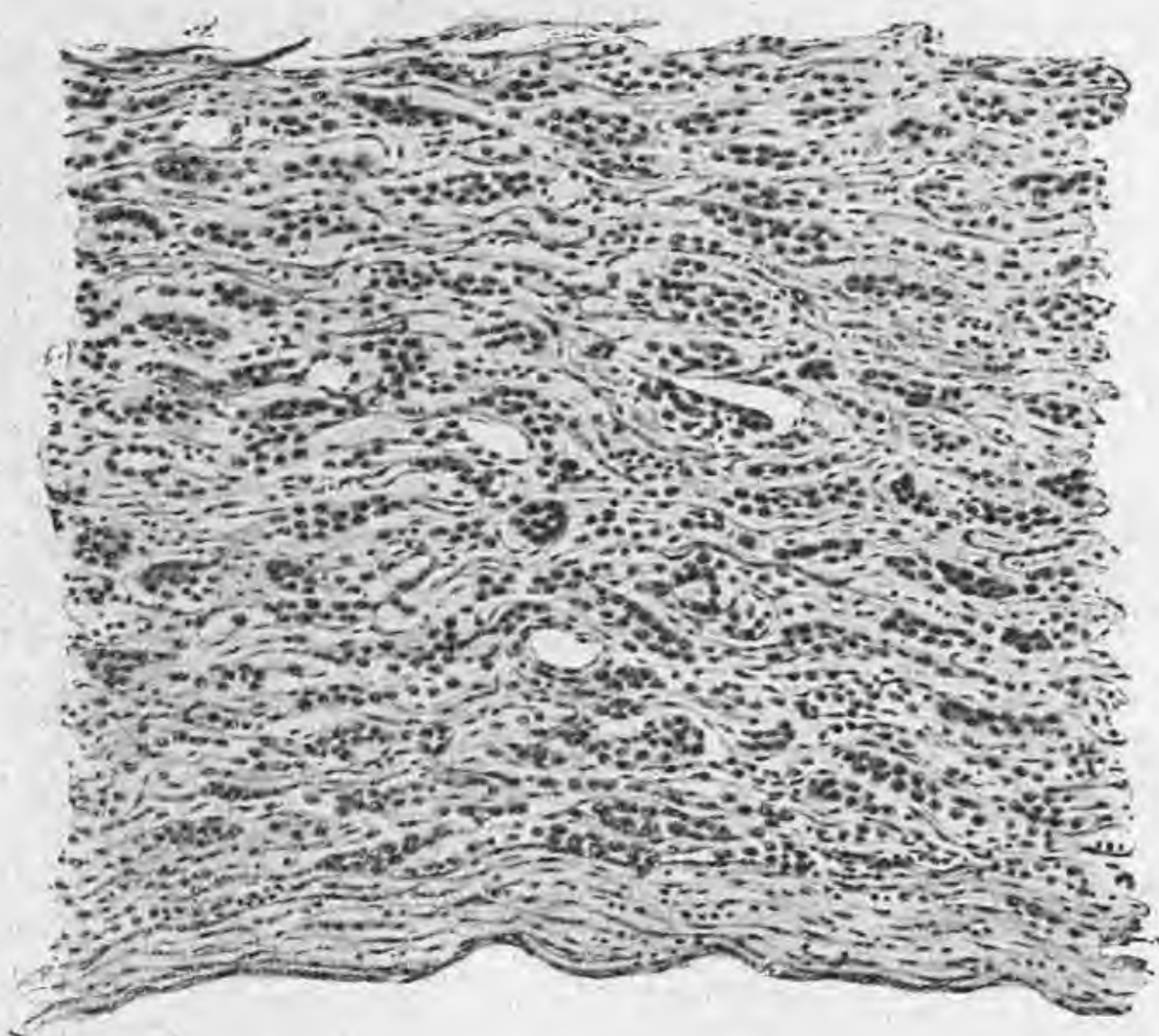



Fig. 3. Sezione della parte della cisti contenuta nella sella turcica: *i*, superficie interna; *e*, strato esterno della parete costituito dal tessuto glandolare dell'ipofisi compresso e atrofico. Micr. Koristka, obb. 4 oc. 3.

L'esame microscopico del tumore cerebrale dimostrò trattarsi di un gliosarcoma.

Le varie parti della cisti dell'ipofisi furono preparate separatamente, e si fecero sezioni complete di tutta la porzione contenuta nella sella turcica, e di varie parti della porzione che si trovava al di fuori di questa, compresa la parte ossificata. La piccola rilevatezza nodulare che aveva sede sulla parete cistica in corrispondenza del margine interno del nervo ottico di destra fu sezionata al microtomo in serie completa.

L'esame microscopico della porzione contenuta nella sella turcica (fig. 3) ha dato il seguente risultato: Lo spessore della parete cistica in questa porzione varia fra mm. 0.5 e mm. 1.5. Tale spessore è rappresentato per circa 4/5 da una fascia di tessuto glandolare avente la struttura del lobo anteriore o glandolare della ipofisi. Tale tessuto glandolare ipofisario presenta i suoi tubi epiteliali allungati e compressi e notevolmente più poveri in elementi eosinofili del tessuto glandolare normale dell'ipofisi. Le cellule epiteliali eosinofile esistenti sono atrofiche e qua e là si notano piccole zone circoscritte di necrosi.

Il connettivo interstiziale è alquanto aumentato e in alcuni punti presenta una ricca infiltrazione di piccoli elementi rotondi mononucleati a nucleo generalmente rotondo, di rado lobato o doppio con scarso protoplasma gremito di grosse granulazioni eosinofile splendenti. Accanto a questi elementi eosinofili si vedono, sempre nel connettivo interstiziale, elementi rotondeggianti con un piccolo nucleo schiacciato alla periferia e contenenti un accumulo sferoidale od ovoidale di una sostanza di aspetto omogeneo, intensamente colorata dall'eosina. I vasi sanguigni contenuti nel tessuto glandolare sono di aspetto normale.

La fascia di tessuto glandolare ipofisario è limitata all'esterno da sottili fibrille di tessuto connettivo con scarsi elementi fissi a nucleo allungato e da scarse fibrille elastiche. All'interno, cioè verso la cavità cistica è limitata da uno strato di tessuto connettivo più compatto, di spessore vario nei vari punti e rivestito da un unico strato di cellule epiteliali. Dove lo strato connettivale si presenta più sottile appare costituito da elementi cellulari fusati, molto allungati e da scarse fibrille connettivali, le quali sono in numero maggiore nei punti di maggiore spessore. Tra le fibrille connettivali si scorgono in gran numero piccoli elementi mononucleati con granulazioni protoplasmatiche eosinofile, perfettamente simili a quelli notati nel tessuto connettivo interstiziale dello strato glandolare della parete cistica. Generalmente lo strato delle cellule di rivestimento aderisce allo strato connettivale sottostante, ma in alcuni tratti abbastanza estesi si presenta sollevato e allontanato da questo per l'interposizione di numerosi elementi d'infiltrazione (fig. 4).

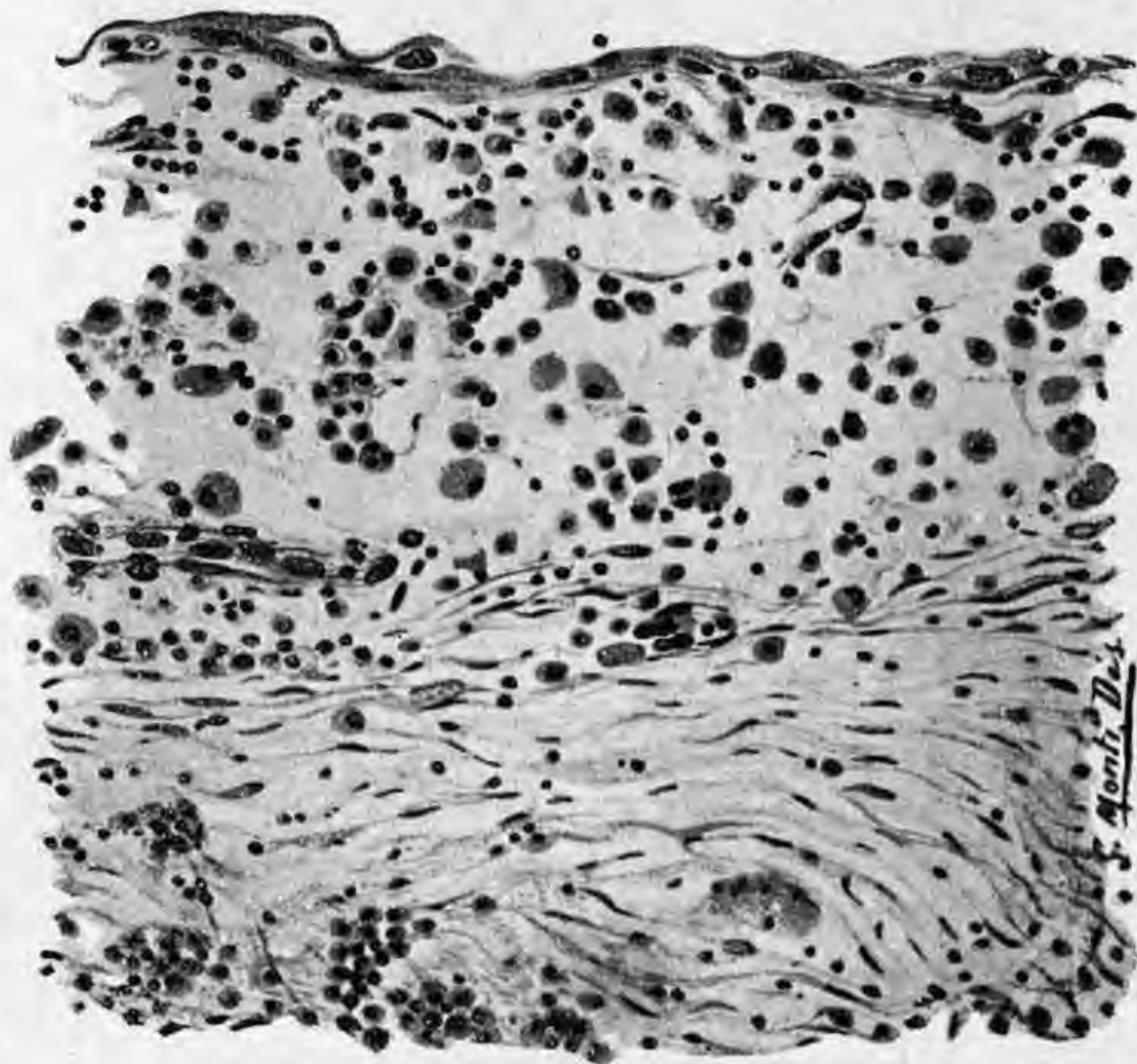



Fig. 4. Lo strato cellulare di rivestimento della cisti *i*, è distaccato dallo strato connettivale sottostante *e*, da numerosi elementi d'infiltrazione. Micr. Koristka, obb. 7* oc. 3.

Questi elementi sono rappresentati in massima parte da piccole cellule mononucleate con piccolo nucleo rotondo d'aspetto omogeneo intensamente colorato e circondato da un sottilissimo orlo protoplasmatico, inoltre da grossi elementi di aspetto endoteliale, di figura irregolarmente globosa con nucleo unico rotondeggiante un poco più grande di quello delle piccole cellule mononucleate e con abbondante protoplasma finamente granuloso, ben colorato dall'eosina e contenente spesso numerosi granuli e gocciole di varia grandezza di un pigmento ocraceo che dà le reazioni del ferro; infine da un discreto numero di piccoli elementi mononucleati o con due o tre nuclei rotondi ravvicinati fra loro e di eguale grandezza e con scarso protoplasma ricco di granulazioni eosinofile. Fra questi elementi cellulari di infiltrazione si vedono scarse ed esili fibrille e sezioni longitudinali o trasverse di sottili capillari sanguigni.

La parete interna della cisti è rivestita da un unico strato di grandi cellule, che nelle sezioni hanno una forma di fuso allungato con un grosso nucleo ricco di cromatina, anch'esso di figura ovoide molto allungata. La struttura della parete della cisti nella porzione di essa che si trovava al di fuori della sella turcica è diversa da quella della porzione precedentemente descritta. Essa non contiene più tessuto glandolare, il quale cessa bruscamente in corrispondenza dello strozzamento anulare che divideva le due parti della cisti; è costituita da tessuto connettivale fibroso che va diventando più lasco verso gli strati esterni, ed è rivestita all'in-

terno da un unico strato di cellule cubiche più o meno schiacciate. In alcuni punti immediatamente al di sotto dell'epitelio di rivestimento si notano accumuli roton-

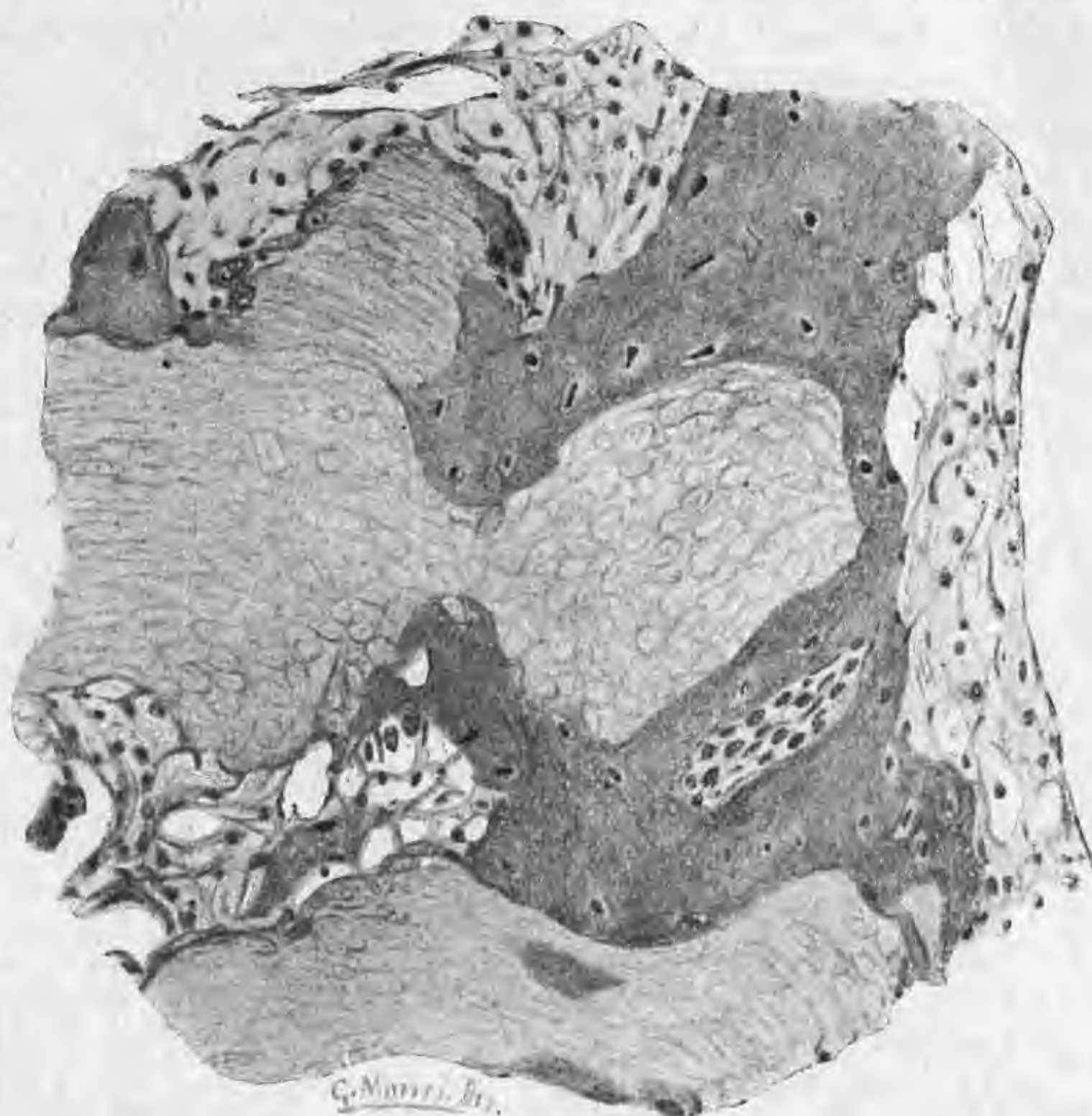



Fig. 5. Sezione della porzione ossificata della cisti. Fra le trabecole ossee si vedono le masse cellulari necrotiche. Micr. Koristka, obb. 7*, oc. 3.

deggianti di cellule aventi lo stesso aspetto di quelle di rivestimento variamente disposte e completamente necrotiche; talora anche con infiltrazioni di sali calcari.

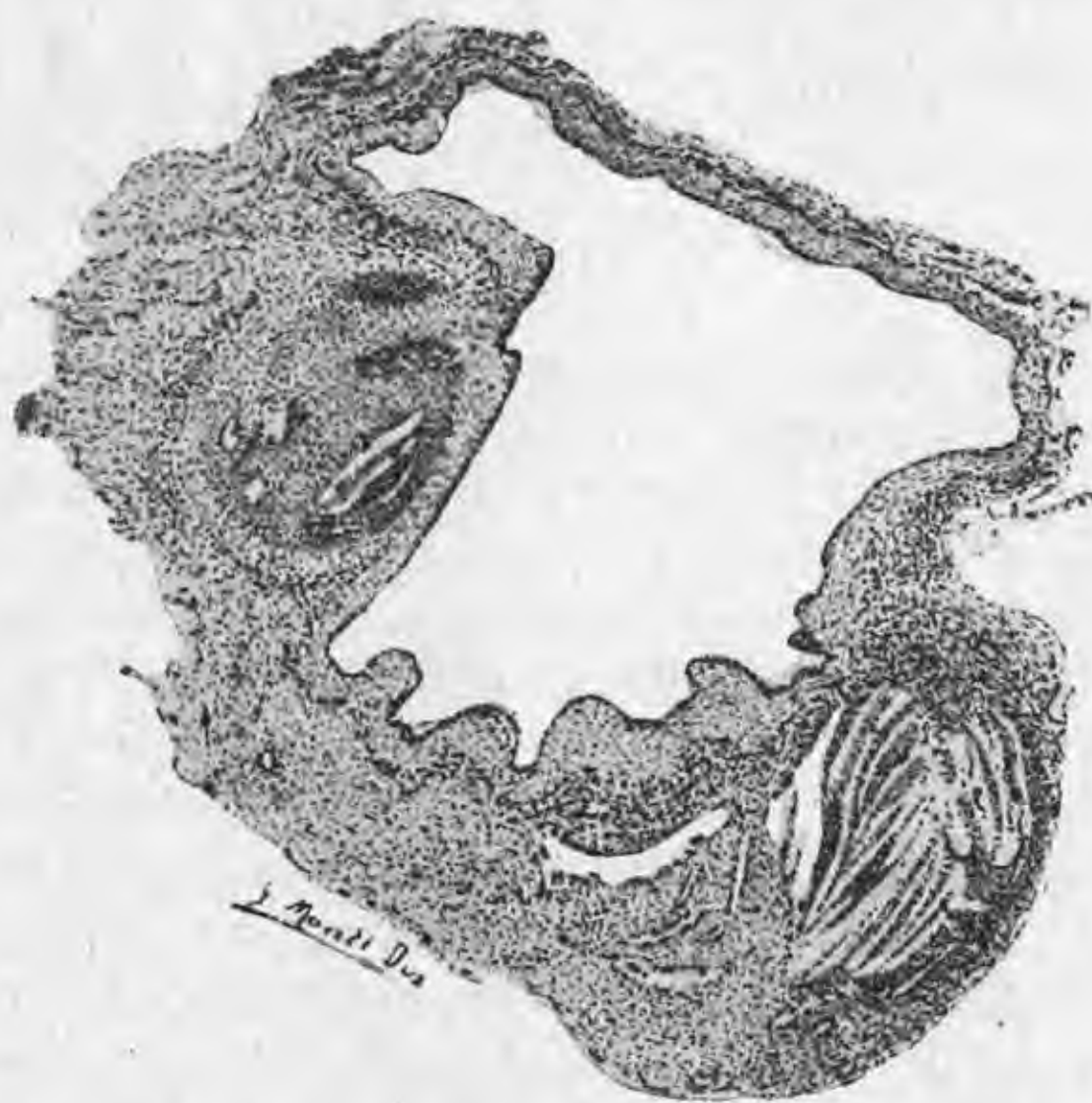



Fig. 6. Sezione completa del piccolo nodulo distinto che aveva sede in corrispondenza del margine interno del nervo ottico di destra (a piccolo ingrandimento).

Nello strato connettivale sottostante notansi chiazze di infiltrazione parvicellulare e presenza di numerose piccole cellule mononucleate eosinofile.

Lo studio istologico della porzione della parete cistica, che già con l'esame macroscopico appariva come ossificata ha dimostrato trattarsi veramente di ossifi-

cazione. Il tessuto osseo presenta una disposizione trabecolare, è compatto, e contiene osteoblasti ben formati. Gli spazi compresi fra le trabecole appaiono ripieni di scarso connettivo lasco vascolarizzato, e fra le trabecole stesse si notano grandi accumuli di varia forma di cellule d'aspetto epiteliale completamente necrotiche aventi una disposizione concentrica o a palizzata.

Si riceve l'impressione come se l'ossificazione avesse avuto origine [secondariamente all'intorno di questi accumuli cellulari necrotici (fig. 5).

Lo studio microscopico delle sezioni seriali della piccola rilevatezza nodulare già descritta in corrispondenza del margine interno del nervo ottico di destra ha dimostrato che tale rilevatezza contiene una piccola cavità cistica del diametro di

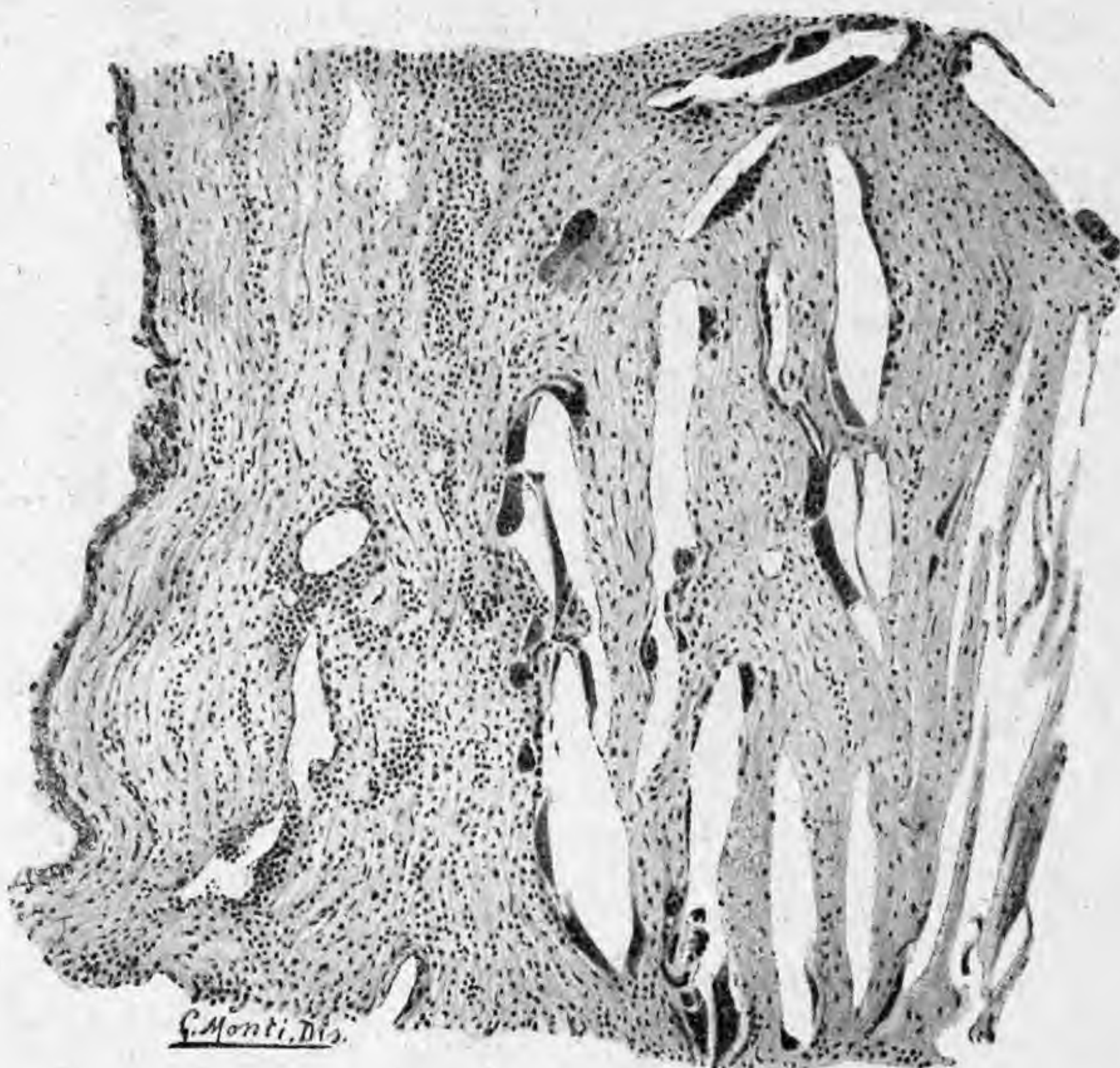



Fig. 7. Particolare della stessa sezione. Nello strato connettivale sottostante al rivestimento cellulare interno della cisti *i*, si vedono gli spazi a forma di fenditure rivestiti di numerose cellule giganti. Micr. Koristka, obb. 4, oc. 3.

circa due millimetri, indipendente dalla grande cisti principale, e le cui pareti appaiono costituite da tessuto connettivo fibroso; rivestito da un unico strato di cellule di figura cubica più o meno schiacciata fino a ricordare l'aspetto delle cellule endoteliali (fig. 6). Nello spessore dello strato connettivale che costituisce la parete della piccola cisti, si nota una ricca infiltrazione parvicellulare a chiazze circoscritte. Nel centro di alcune di queste, tra i piccoli elementi mononucleati e le cellule mononucleate eosinofile si notano alcune cellule giganti non di grandi dimensioni e senza traccia di necrosi sia nei loro protoplasmi sia nei tessuti circostanti, nè di corpi estranei. Ai due estremi opposti della piccola cavità cistica, sempre nello spessore dello strato connettivale della parete si nota la presenza di due formazioni rotondeggianti costituite da tessuto connettivo omogeneo povero di elementi con numerose cavità allungate a guisa di lunghe fessure vuote e rivestite in modo non continuo da numerose cellule giganti, di figura più o meno allungata, con protoplasma omogeneo, bene colorato dall'eosina e ricco di numerosi nuclei piccoli (50 e più) di figura ovoidale variamente disposti (fig. 7).

CASO II. — V..... P...., d'anni 20, da Bacugno di Posta (Aquila). Entra nell'ospedale il 15 settembre, e vi muore il 22 settembre 1901.

Il padre e la madre dell'infermo godettero sempre buona salute. Una prima figlia morì di croup all'età di 3 anni; un secondo figlio, di sana e robusta costituzione fisica, morì di colera all'età di 16 anni; un terzo figlio fu il nostro infermo; una quarta figlia ha 17 anni, ed è anch' essa sana e di robusta costituzione fisica.

Il nostro infermo nacque a termine, perfettamente sviluppato, e nei primi anni della sua vita era sano e robusto. Solo verso l'età di 6-7 anni i parenti cominciarono ad avvertire una mancanza di sviluppo del corpo del bambino. Alla stessa epoca cominciò ad essere malaticcio, e soffrì di convulsioni che, dalla descrizione dei parenti si può dire con certezza fossero di natura epilettica. Tali convulsioni continuarono con intervalli di tempo vari fino all'età di 14-15 anni. Del resto l'infermo era discretamente intelligente. Aveva imparato a leggere e scrivere, e attualmente serviva come garzone in un'osteria. Era bevitore di liquori, e tossiva spesso. Verso il primo del settembre 1901 cominciò ad accusare debolezza generale, dolore agli arti e cefalea, accompagnati da febbre irregolare. A questi sintomi si unì il delirio, e l'infermo fu condotto all'ospedale. Durante la degenza presentò i sintomi caratteristici di una meningite acuta: sopore quasi continuo, rigidità della nuca e cefalea intensa, che era segnalata dall'infermo nei brevi periodi nei quali si destava dal sopore. Esisteva febbre ad andamento irregolare con iperpiressia. L'infermo cadde in coma, e morì il giorno 22 settembre.

Autopsia. — Cadavere di individuo di sesso maschile dell'età apparente di circa 10 anni (fig. 8). Lunghezza del corpo m. 1.25. La pelle della faccia si presentava flaccida e alquanto rugosa, specialmente nella regione frontale e nelle regioni sottorbitali. Il cranio appariva di sviluppo normale: forse un po' troppo grande rispetto alla statura dell'infermo. Non si notava traccia di lesioni rachitiche. La calotta cranica si presentava sottile. Incisa la dura madre, le circonvoluzioni cerebrali apparivano appiattite e i solchi cerebrali poco pronunziati, in seguito ad aumentata tensione nell'interno dell'encefalo. I vasi venosi erano ancora riconoscibili, e contenevano sangue.

Nell'estrarre il cervello si riscontrò alla base di questo in corrispondenza dell'ipofisi un grosso tumore (fig. 9), di figura ovoidale delle dimensioni di una grossa noce cioè di cm. 4 1[2 per 3 e di consistenza molle fluttuante, che aderiva alla sella turcica, la cui cavità era notevolmente ingrandita, e dalla quale si potè estrarre con un'attenta dissezione. Il tumore descritto occupava, come è stato detto, la sede dell'ipofisi, della quale all'esame macroscopico non era più riconoscibile alcuna traccia. Per effetto della compressione esercitata dal tumore tanto la porzione olfattiva del lobo frontale, quanto il lobo temporale presentavano una depressione nella quale era contenuta la parte superiore del tumore. I nervi ottici decorrevano ai lati del tumore abbracciandolo, e apparivano di aspetto normale. Gli spazi subaracnoidali della base del cervello specie in corrispondenza del ponte del cervelletto e del bulbo erano occupati da un abbondante essudato purulento. Tale essudato si diffondeva anche lungo il midollo spinale. La cisti dell'ipofisi, isolata dalle sue connessioni colla base del cervello si presenta di figura ovoidale, misura cm. 5 di lunghezza per 3 di larghezza, e ha il suo asse maggiore nella direzione dell'asse longitudinale del cervello. In corrispondenza del suo estremo posteriore essa presenta un corpicciolo rotondeggiante del diametro di circa 1 cm. Praticando tagli frontali della cisti si nota che lo spessore della sua parete varia nelle parti anteriori fra mm. 1 e mm. 1 1[2, e va aumentando nella parti posteriori fino a misurare da mm. 5 a 6. La cisti appare piena di una poltiglia poco densa e splendente, per la presenza di numerosi cristalli di colesterina. Sezionata la rilevatezza nodulare della cisti, essa si presenta divisa in due cavità circondate da una capsula fibrosa, delle quali l'inferiore contiene una poltiglia di aspetto uguale a quella contenuta nella grande cisti ugualmente ricca di colesterina, mentre la superiore ha un contenuto solido stratificato.

Degli organi toracici, il pericardio, il cuore e i grossi vasi apparivano normali; solo nella superficie interna dell'aorta si notavano piccole chiazze di degenerazione

grassa dell'intima. In corrispondenza dell'apice del polmone sinistro si riscontrò la presenza di un focolaio caseoso con discreta eruzione tubercolare circostante. La tiroide appariva di forma normale, sottile, di aspetto omogeneo e pesava gm. 4. 5. Si riscontrò la persistenza del timo, il quale però appariva notevolmente atrofico,

Fig. 8. Fotografia del cadavere che presenta i caratteri dell'infantilismo.

e pesava col grasso circostante circa gm. 4. Nulla di notevole negli organi addominali; le capsule surrenali apparivano di aspetto normale. Organi genitali infantili; i testicoli, piccolissimi, avevano d'ambo i lati la loro sede normale nello scroto.

La diagnosi anatomica fu: infantilismo; tubercolosi cronica e tubercolosi miliare discreta dell'apice del polmone sinistro; meningite tubercolare; cisti dell'ipofisi; persistenza del timo; ipoplasia della tiroide e dei testicoli.

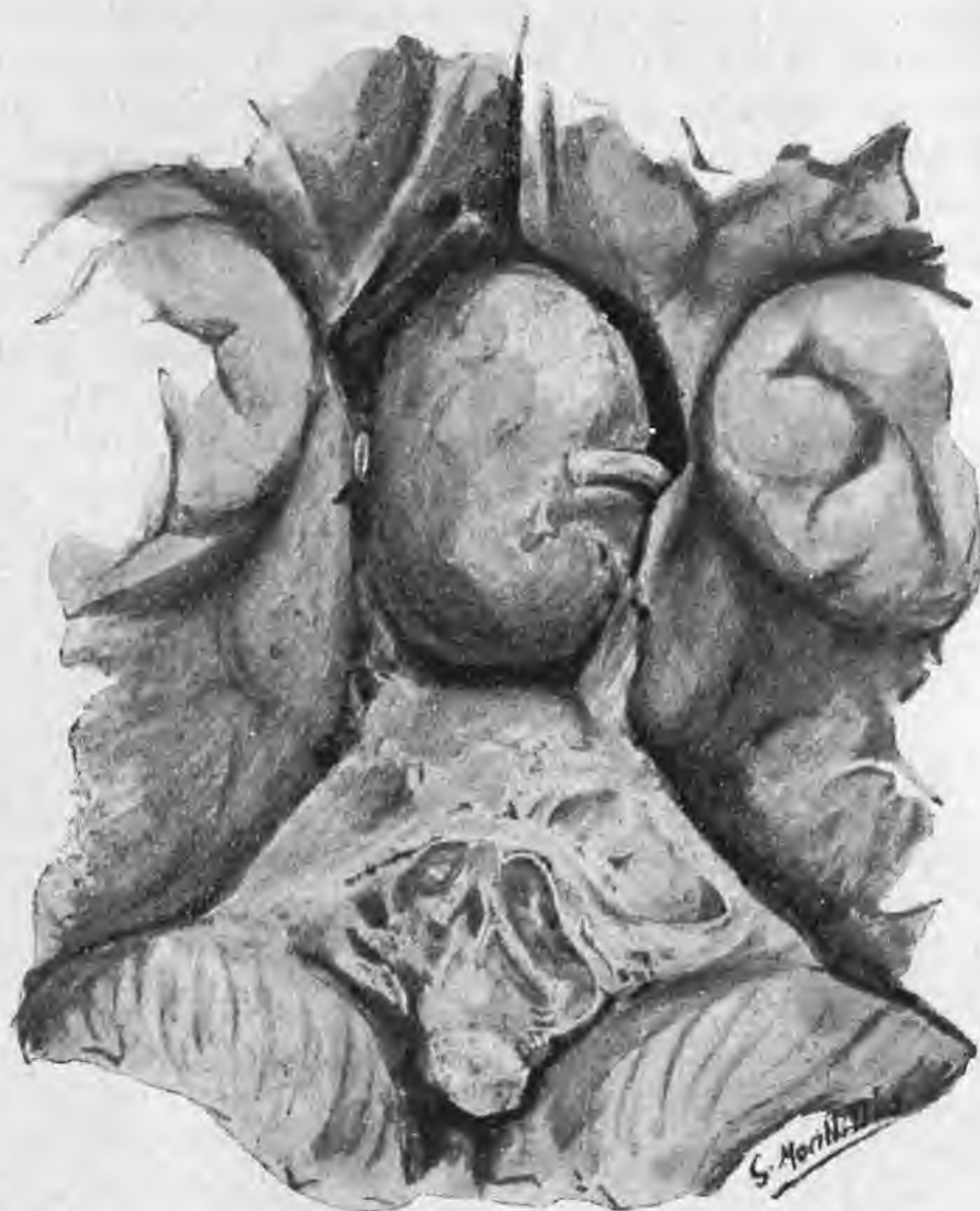



Fig. 9. Base del cervello colla cisti dell'ipofisi ($^{2}/_{3}$ della grandezza naturale)

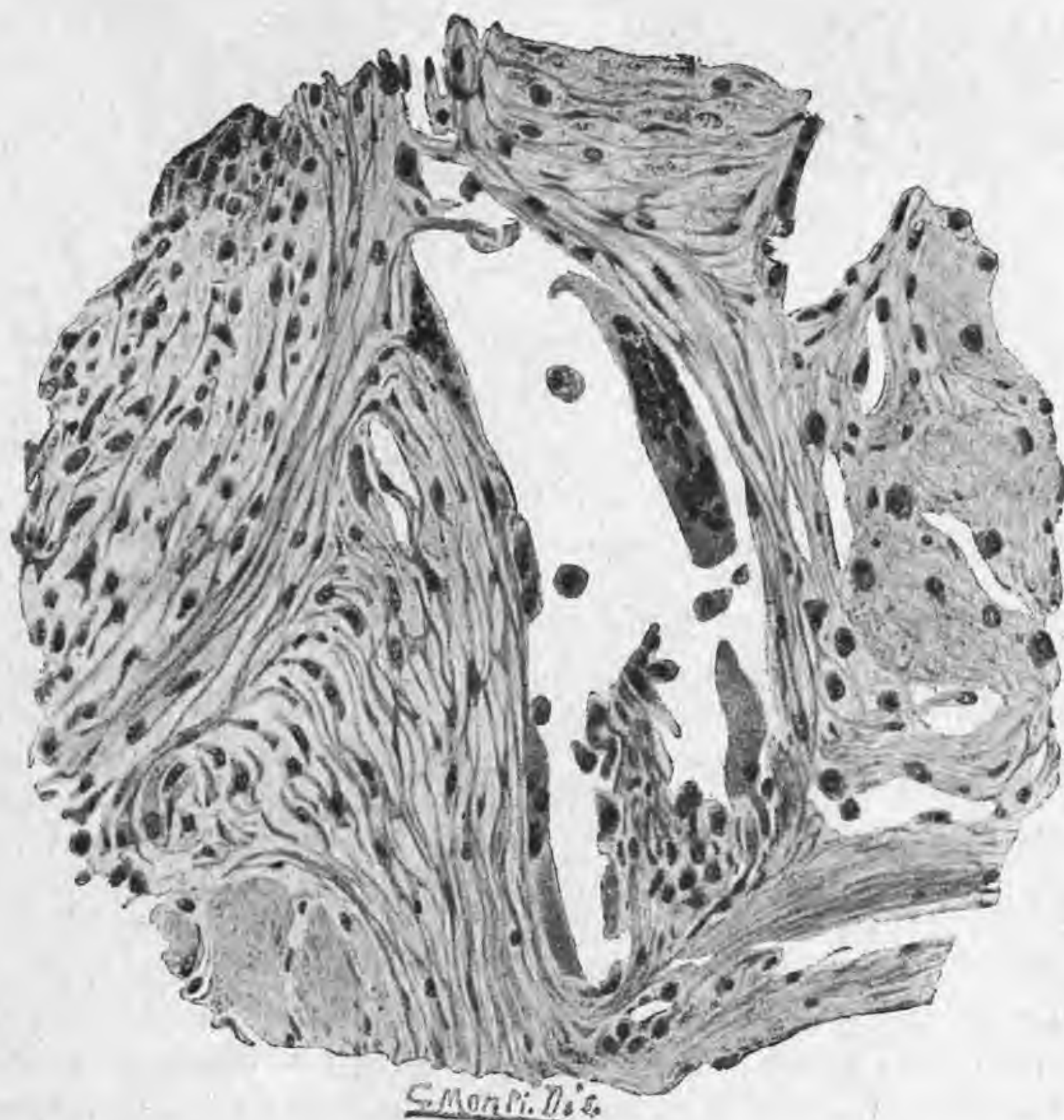



Fig. 10. Spazio a forma di fenditura nello spessore della parete connettivale rivestito da cellule giganti. Micr. Koristka, obb. 7*, oc. 3.

Esame microscopico. — Frammenti della parete cistica, dei residui del timo, della tiroide, delle capsule surrenali e dei testicoli furono fissati in alcool assoluto; il grosso della cisti venne fissato col cervello in liquido di Müller. I vari pezzi furono inclusi in paraffina sezionati al microtomo e colorati come nel caso precedente. Anche in questo caso lo studio istologico è stato fatto separatamente sulle varie parti della cisti dell'ipofisi. La parete cistica così nelle parti sottili come nelle parti di maggiore spessore si presenta costituita in massima parte da tessuto connettivo fibroso e solo in taluni punti in corrispondenza degli strati più interni si nota la presenza di un tessuto glandolare profondamente alterato avente una struttura simile a quella del lobo glandolare dell'ipofisi. Nello spessore dello strato connettivale della parete cistica si notano lacune allungate a guisa di fessure vuote attraversate da sepimenti e rivestite in modo interrotto da piccole cellule cubiche schiacciate e da cellule giganti di figura allungata, contenenti numerosi nuclei piccoli ovoidali ricchi di cromatina (fig. 10). La parete cistica presenta dovunque una

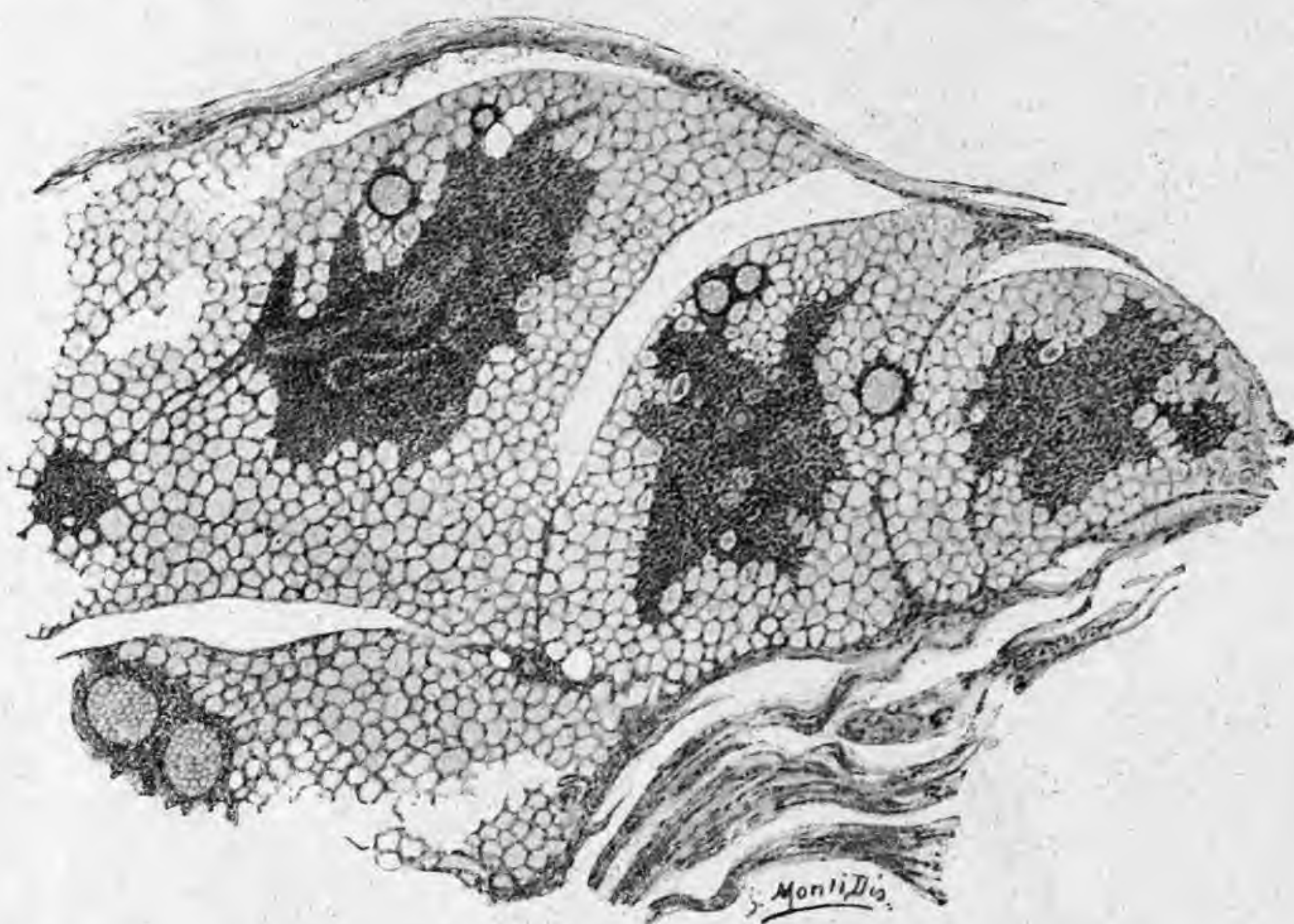



Fig. 11. Tessuto grassoso contenente i residui del timo. Micr. Koristka, obb. 4, oc. 3.

infiltrazione infiammatoria ed emorragica più o meno grave, la quale è maggiore negli strati più interni e negli strati più esterni che negli intermedii. Dagli elementi di infiltrazione di origine ematica risulta costituita in gran parte la poltiglia contenuta nella cisti e questi elementi presentano gravi alterazioni regressive con cariolisi e carioressi. Nello spessore dello strato connettivale della parete si vedono numerose serie di grossi elementi di aspetto endoteliale ripieni di granuli e di goccie di pigmento ocraceo, che dà la reazione del ferro. Nei punti in cui l'infiltrazione infiammatoria è più grave, la superficie interna della cisti appare priva del suo rivestimento cellulare che è invece conservato in altri punti, ed è rappresentato da un unico strato di cellule allungate simili a quelle descritte nel caso precedente. Non è riconoscibile in alcun punto traccia di tessuto glandolare ipofisario.

Lo studio delle sezioni della rilevatezza nodulare riscontrate in corrispondenza dell'estremo posteriore della cisti ha dimostrato che delle due cavità in essa contenute e circondate da una capsula di tessuto connettivo fibroso, la superiore è ripiena di un tessuto connettivo fibroso fascicolare disposto a strati e povero di elementi cellulari; mentre l'inferiore, che è rivestito di un unico strato, spesso interrotto di cellule appiattite, contiene scarsi elementi di infiltrazione e un *detritus* amorfo, nel quale si trovano numerosi corpi amiloidi sferici a stratificazione concentrica, colorati in violetto rossastro dall'ematossilina.

Negli strati più esterni della cisti maggiore e delle piccole cisti contenute nella rilevatezza ora descritta si vedono numerosi ed ampi vasi sanguigni e scarse fibre elastiche.

Lo studio istologico della tiroide non ha dimostrato alterazioni degne di nota. I follicoli glandolari si presentano di ampiezza varia, però nei limiti normali, e sono tutti ripieni di abbondante sostanza colloide.

L'esame microscopico dei residui del timo (fig. 11), dimostra in mezzo ad un abbondante tessuto connettivo grassoso riccamente vascolarizzato la presenza di piccoli focolai linfoidi della grandezza massima della capocchia di un piccolo spillo;

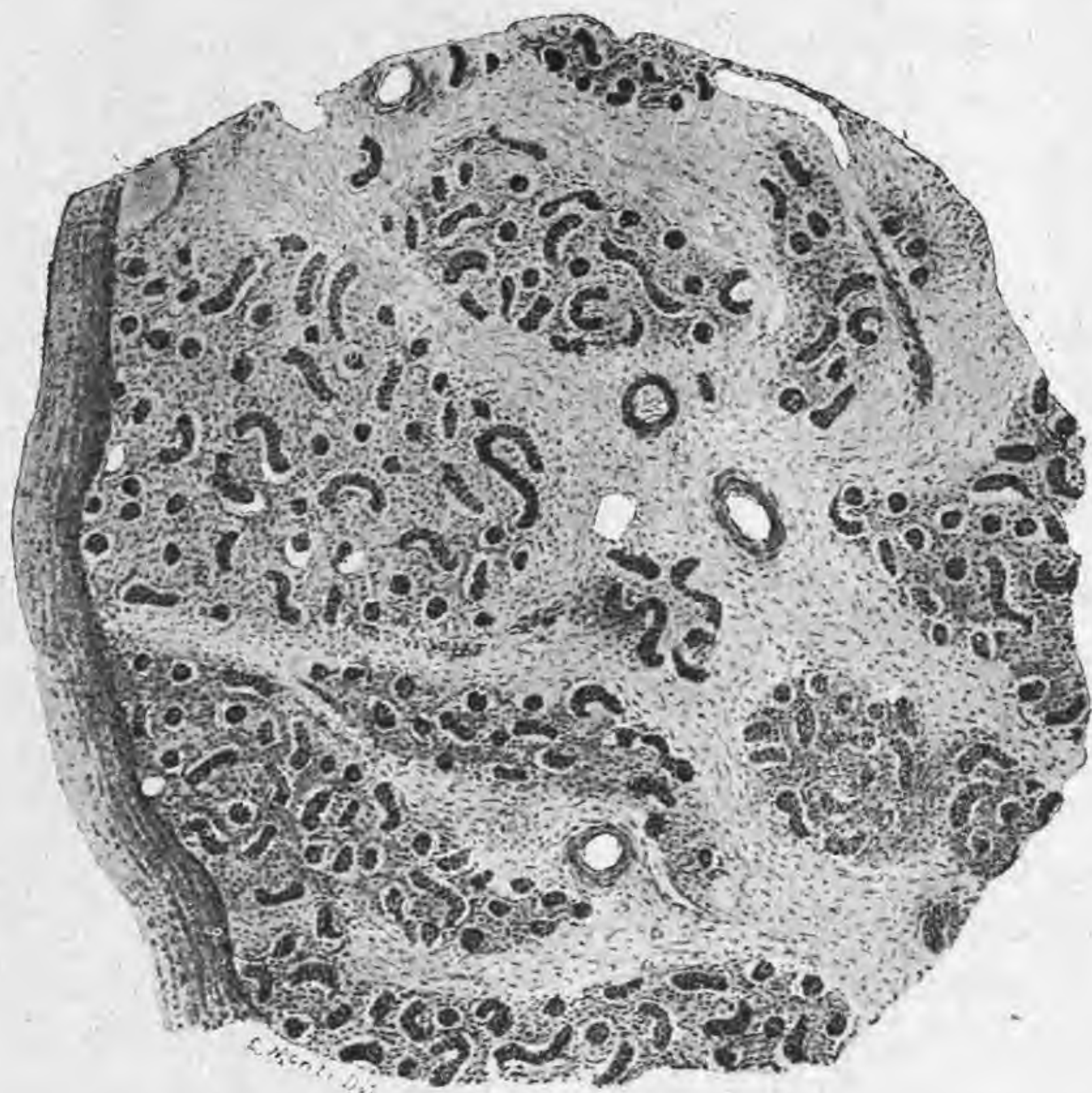



Fig. 12. Testicolo. Micr. Koristka, obb. 4, oc. 3.

nell'interno dei quali, accanto ai numerosi linfociti, si nota la presenza dei caratteristici corpuscoli di Hassal. I grossi vasi arteriosi e venosi contenuti nel tessuto grassoso presentano un accentuato processo di periarterite e di periflebite fibrosa.

Nei preparati delle capsule surrenali il tessuto glandolare presenta la struttura normale caratteristica, e si distinguono bene nelle sezioni le tre zone: glomerulosa, fascicolare e reticolare della sostanza corticale. Anche i cordoni cellulari della sostanza midollare si presentano di aspetto normale. Colpisce la mancanza quasi assoluta dei granuli di pigmento bruno delle cellule della zona reticolare.

I testicoli presentano una struttura istologica embrionale; i tubuli seminiferi, separati gli uni dagli altri da abbondante tessuto connettivo interstiziale, si presentano pieni e costituiti da cellule non differenziate (fig. 12).

Conclusioni.

Come si rileva dalle storie cliniche, tanto nel primo che nel secondo caso la cisti dell'ipofisi rappresentò un reperto accidentale d'autopsia, e la sua presenza potè passare inavvertita durante la vita, probabilmente perchè nascosta dalla malattia fondamentale, cioè dal tumore cerebrale nel primo caso, dalla meningite tubercolare nel secondo. Non si può tuttavia escludere che anche senza la presenza di queste affezioni essa sarebbe rimasta egualmente indiagnosticata.

Dal punto di vista anatomo-patologico le due cisti presentano tali affinità da fare ritenere con sicurezza che si tratti di uno stesso processo morboso, e propriamente, come dicevo, di una neoformazione cistica appartenente al gruppo dei colesteatomi in senso lato.

Per i caratteri del loro contenuto e per i caratteri delle cellule di rivestimento può infatti escludersi facilmente che si tratti di cisti mucose o colloidi, l'epitelio di rivestimento delle quali è costantemente cilindrico o vibratile; e così la completa mancanza nella loro costituzione istologica di altri tessuti all'infuori del connettivo della capsula e delle cellule di rivestimento disposte dovunque in un unico strato, senza formazioni accessorie, permette di escludere tanto un tumore misto teratoide dell'estremo craniale quanto una cisti dermoide.

Riesce molto più difficile il decidere se si tratti, adottando la classificazione di Ribbert, di colesteatomi propriamente detti o di epidermoidi. E' comune ad entrambe le forme l'involucro connettivale esterno che non può quindi servire come carattere diagnostico differenziale. Il rivestimento interno delle produzioni cistiche da me descritte è costituito da un unico strato di elementi cellulari di forma cubica bassa o di forma molto appiattita, più simili alle cellule endoteliali che alle cellule epidermiche, delle quali non hanno il contenuto caratteristico di eleidina e cheratoialina. Anche le masse compatte necrotiche, riscontrate soltanto nel primo caso, risultano di elementi cellulari simili per forma e grandezza a quelli di rivestimento, disposti concentricamente o a palizzata coi loro nuclei ben riconoscibili sebbene non colorati, quindi senza l'aspetto di squame proprio degli elementi cornificati d'origine epidermica, che manca altresì agli elementi desquamati e facenti parte del contenuto di entrambe le cisti.

Gli ammassi cellulari necrotici, pure ricordandole, sono notevolmente diversi dalle formazioni perlacee caratteristiche dei colesteatomi; e così il contenuto cistico sieroso e quasi acquoso del primo caso e quello ancora abbastanza fluido, sebbene modificato dal processo tubercolare circostante, del secondo caso, diversifica dal contenuto ordinario così dei colesteatomi che delle cisti epidermoidi, malgrado la presenza di abbondante colesterina, che può essere un carattere comune alle due forme. I caratteri negativi ricordati farebbero pensare ai colesteatomi endoteliali ammessi da Borst, ma è forse più prudente ascrivere le formazioni cistiche da me studiate, alle forme di passaggio, che, secondo Ribbert, esistono fra le tre specie di tumori fibroepiteliali della pelle, cioè degli epidermoidi, dei colesteatomi e delle cisti

dermoidi. E' per questo che ho preferito di definirle come colesteatomi in senso lato, lasciando quindi indecisa anche la loro origine da germi embrionali aberrati ectodermici o mesodermici ovvero da metaplasia dell'endotelio piale. Ammessa la origine embrionale l'ossificazione riscontrata nel primo caso potrebbe riferirsi ad elementi osteogeni portati seco dallo strozzamento embrionale della primitiva tasca ipofisaria nell'attraversare la base del cranio, membranacea dapprima e in seguito cartilaginea ed ossea; mentre ammessa l'origine da una metaplasia dell'endotelio piale la stessa ossificazione potrebbe interpretarsi come un processo reattivo determinato dalle masse necrotiche agenti come corpi estranei. Riguardo alla natura delle piccole cisti riscontrate quali appendici delle cisti maggiori e indipendenti da queste, ritengo che, avendo identica la struttura, abbiano anche identico significato ed eguale origine di queste. Tuttavia neanche lo studio accurato di esse mi ha servito ad eliminare le incertezze intorno alla loro classificazione. Fra i particolari istologici delle cisti da me descritte, mi sembrano degne di nota quelle speciali formazioni cavitarie, a guisa di fenditure, riscontrate nello spessore della parete cistica connettivale e il loro singolare rivestimento di cellule giganti.

Queste cellule giganti non hanno certamente nulla in comune con quelle descritte da Ruge nel tessuto di granulazione da lui riscontrato a sostituire talora l'epitelio di rivestimento di cisti dermoidi, e non hanno quindi come queste il significato di cellule giganti da corpi estranei (peli, masse di cellule epiteliali cornificate, ecc.). Credo che siano piuttosto da ritenersi analoghe a quelle descritte da Marchiafava pel primo nel 1882, poi da Bang e da Wienands nelle cisti gazose dell'intestino, e in base ai caratteri microscopici delle forme più piccole di queste cellule giganti ritengo che abbiano avuto origine dalla fusione di cellule vicine, facenti parte del rivestimento endoteliale di vasi o spazi linfatici della parete connettivale.

Parimenti mi sembra degna di nota la grande quantità di cellule mononucleate con granulazioni eosinofile esistenti nel tessuto connettivo della parete cistica del primo caso, in relazione probabilmente colle proprietà chemiotattiche del contenuto cistico.

Infine il secondo dei casi da me illustrati oltre che per il reperto della cisti dell'ipofisi ha una notevole importanza essendo uno dei pochi casi d'infantilismo studiati all'autopsia, la quale ha confermato il fatto della molteplicità delle alterazioni delle glandole a secrezione interna nell'infantilismo. Tale reperto può servire da base anatomica alla teoria recentemente sostenuta da De Sanctis nel suo studio nosografico e clinico sugli infantilismi, che cioè l'infantilismo mixedematoso si debba essenzialmente (ma non esclusivamente) alla diminuita secrezione interna della glandola tiroide, e che l'infantilismo in generale sia alla dipendenza di alterate secrezioni glandolari interne.

BIBLIOGRAFIA.

ZENKER F. A. *Enorme Cystenbildung im Gehirn, vom Hirn-anhang ausgehend.* Virchow's Arch., Bd. 12, 1857.

WEICHSELBAUM A. *Zu den Neubildungen der Hypophysis.* Virchow's Arch., Bd. 75, 1879.

BONORDEN M. *Ueber ein meningeales Cholesteatom mit Haaren und Talgdrüsen.* Ziegler's. Beitr. Bd. XI., 1892.

Borst M. *Die Lehre der Geschwülsten.* 1902.
Ribbert H. *Geschwulstlehre.* 1904.
Henke F. *Mikroskopische Geschwulstdiagnostik.* 1906.
Goldmann E. *Eine ölhaltige Dermoidcyste mit Riesenzellen.* Ziegler's Beitr. Bd. 7, 1890.
Ruge H. *Papilliformes Atherom des Rückens mit zahlreichen Riesenzellen.* Virchow's Arch. Bd. 136, 1894.
Marchiafava E. *Contribution à l'étude des Kystes de l'intestin.* Arch. Ital. de Biologie, 1882.
Winands M. *Ueber einen Fall von Gascysten in der Darmwand und in peritonitischen Pseudomembranen.* Ziegler's Beitr. Bd. 17, 1895.
De Sanctis S. *Gli infantilismi.* 1905.

III.

Istituto di anatomia Patologica della R. Università di Torino
diretto dal prof. Pio Foà

Sull'importanza delle cellule delle isole di Langerhans nella produzione di tumori maligni del pancreas.

Dottor ENRICO GRIMANI.

Se mi decido di riferire un nuovo caso di tumore della ghiandola pancreatica, si è in primo luogo perchè desideroso di ritornare sull'importanza attribuita alle cellule delle isole di Langerhans in rapporto alle neoformazioni maligne del pancreas; poi per far conoscere alcune alterazioni anatomiche, poco frequenti, degli organi addominali del soggetto ammalato causate dalla sede insolita e dallo svolgersi della forma morbosa. Questi fatti, ma più che tutto il bisogno di portare un altro personale contributo all'etiologia dei tumori del pancreas, credo mi giustifichino se mi propongo di aggiungere qualche osservazione a quelle che ebbi già a fare, or non è molto, occupandomi di questo interessante argomento (20).

Da pochi anni Nicholls (1) e Fabozzi (2) sostennero nei loro lavori l'ipotesi che dalle cellule delle isole di Langerhans si sviluppino dei tumori epiteliali del pancreas; essi sollevarono così un nuovo attraente capitolo di studio, ma aggiunsero un ulteriore punto di interrogazione sulle proprietà di un ele-

mento tutt' ora di imperfetta conoscenza, tanto in riguardo all' embriogenesi, quanto per ciò che si riferisce alla funzione e significato anatomico. Non si è certi infatti se queste peculiari formazioni abbiano genesi comune dai medesimi abbozzi epiteliali del pancreas, o se, pur derivando da una differenziazione del foglietto interno, abbiano dei punti di origine propria, i quali benchè contigui a quelli del pancreas, non ne sieno una parte diretta. Nè si sa con quali rapporti sieno connessi al pancreas; se cioè concorrano indispensabilmente alla sua costituzione e lo cooperino nella funzione, o se invece rappresentino un elemento individualizzato, dotato di funzione propria, o privo affatto di funzione.

Dopo i lavori di Nicholls e Fabozzi, a quanto io sappia, ne comparve un altro soltanto quest' anno di Soprana (3), il quale appoggia le vedute dei due precedenti ricercatori; ma lungi dall' esser risolta, la questione abbisogna di molte indagini per poter essere accettata o respinta.

Va ricordato anche Sauerbeck (4), il quale prima ancora dei surriferiti autori cita un fatto che afferma mai essere stato osservato prima di lui. Senza occuparsi se le isole di Langerhans possano o no dar luogo a neoformazioni primitive del pancreas, egli dice che in cancro metastatico del pancreas le vide invase dalla metastasi e, senza entrar maggiormente in merito alla questione, conclude che è verosimile questo si verifichi anche per i cancri primitivi.

Trascrivo brevi note del caso da me studiato:

Dati clinici. — Il soggetto che mai ebbe itterizia, sofferse poco tempo fa forte glicosuria, ora guarita, ed entra nella Clinica medica generale di Torino al 9 febbraio 1906 accusando gravi disturbi gastrici e vomito. Ha ora leggera tinta subitterica ed ascite che svuotata, permette di palpare una tumefazione al fegato circa in corrispondenza della cistifellea e molte sporgenze irregolari lungo l'ala sinistra del fegato. L'organo si riduce di volume nel decorso della malattia e pochi giorni prima della morte compare edema agli arti inferiori che si fanno dolenti. Nelle orine mancano i pigmenti biliari ed il glucosio, mentre sonvi traccie di indicano e di urobilina; nelle feccie abbondanti globuli di grasso e cristalli di acidi grassi.

Riassunto dell' autopsia; rapporti fra gli organi addominali ed esame macroscopico del tumore. — Gastroduodenite cronica con numerose ecchimosi. Il tumore lasciando intatta la testa del pancreas che solo sembra ipertrofica, origina, insolitamente, dal corpo e dalla coda che contrasse aderenze con la capsula soprarenale e con l'ilo del rene sinistro. La neoformazione è molto dura, scirrosa, bianco-grigiastra.

Il fegato, ridotto di volume, presenta notevole cirrosi con stasi biliare ed è seminato di nodi neoplastici rotondeggianti, lisci, duri, poco sporgenti.

Il tumore del pancreas infiltrando i gangli preaortici e peripancreatici ed il legamento epato-duodenale, produsse obliterazione del forame di Winslow e compressione del canale coledoco a 3 o 4 centimetri al disopra del suo sbocco, lasciando invece libera e pervia la papilla di Vater.

Osservasi ancora trombosi parietale della porta all'ilo del fegato ed un altro grosso trombo della cava con propagazione alle vene iliache. La cava compressa dal tumore mostra delle interessantissime ripiegature longitudinali dell'intima la cui superficie è grinza.

Esame microscopico del tumore. — Piccoli pezzi delle varie porzioni del pancreas e nodi più recenti e più antichi della metastasi nel fegato vennero fissati in alcool, formalina (10 %) e nella miscela di Foà; inclusi in paraffina e colorati con ematossilina-eosina, Giemsa, van Gieson. Pappenheim.

Testa. — Sulle sezioni di colorazione sbiadita, a nuclei poveri di cromatina, il microscopio conferma l'assenza di tumore e mostra come sia conservata quasi integralmente la struttura ghiandolare, senza aumento di connettivo interstiziale che spesso non delimita nettamente i contorni fra acino e acino. A forte ingrandimento si vede che la parte mediana di molti lobuli è occupata da un'area necrotica proveniente dagli acini stessi per stadi graduali di degenerazione, essendosi le cellule degli acini staccate ed allontanate fra loro, assumendo una forma più piccola, rotondeggiante a nucleo eccentrico. Verso il centro dell'area necrotica non vi è più che un accumulo sbiadito di sostanza granulosa, in cui è sparso qualche raro elemento e dove si intravede la direzione dei fascetti di tessuto di sostegno interacinoso.

Le isole di Langerhans sono poche ma perticolarmente ben conservate, sicchè credo che la parola *normali*, faccia da sola le spese di una inutile particolareggiata descrizione. (Fig. n. 1).

Tumore. — Vi si incontrano dei resti di capsula surrenale e del tessuto nervoso, rappresentato da grandi cellule pigmentate, senza dubbio proveniente da porzione del plesso e del gangli celiaci stati inclusi nel tumore.

La neoformazione, chiaro esempio di vecchio cancro scirroso, non potendosi per alcun segno particolare attribuire alle cellule delle isole di Langerhans, deve probabilmente la sua origine all'epitelio ghiandolare; questi cancri, piuttosto che quelli provenienti dall'epitelio escretore, secondo quanto appunto affermano anche Ribbert e Borst nei loro trattati, danno luogo più frequentemente alla forma scirrosa.

Lo stroma del tumore consta di connettivo robusto, ricco di cellule piccole, e talvolta si rende così compatto e fibroso con grandi elementi fusati, da dubitare che del tessuto fibromatoso si sia associato alla forma epiteliale.

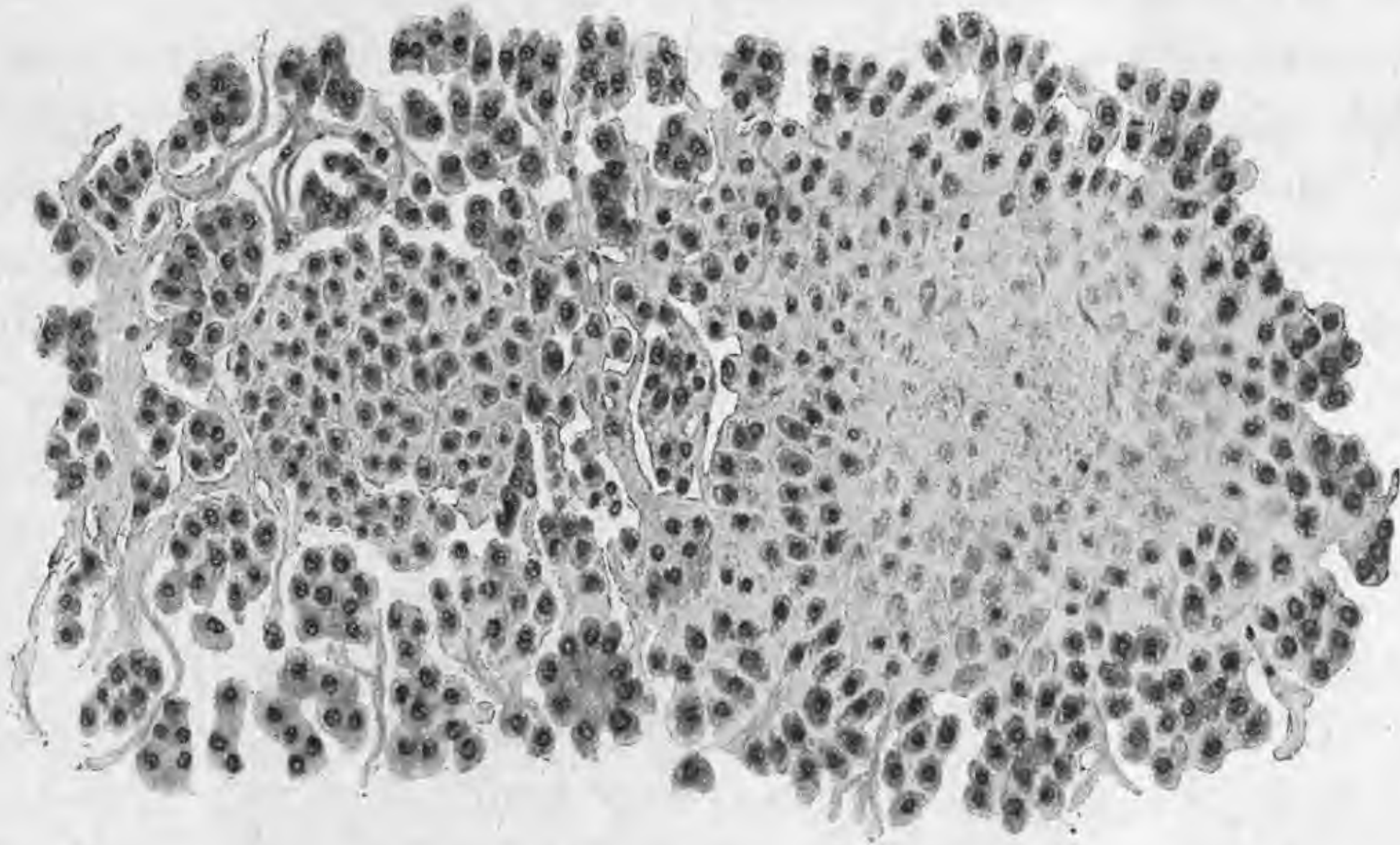



Fig. n. 1 — Testa del pancreas: a destra area necrotica, a sinistra isola di Langerhans. Reichert: 3-II Ematos-eosina-Zenker.

Fig. n. 2. — Adeno-carcinoma scirroso. Reichert: 5-II-van Gieson-alcool.

Non è invece che l'aspetto svariato del medesimo connettivo cosa tanto frequente nei cancri scirrosi del pancreas e dello stomaco.

Il parenchima neoplastico si caratterizza per la solita formazione adenomatosa dell'epitelio e per la scarsezza degli alveoli zaffati di cellule, non ben cubiche nè cilindriche. La loro forma è invece polimorfa, con protoplasma spongioso e nucleo rotondeggiante; molte sono in metamorfosi o contengono dei granuli rifrangenti oppure dei vacuoli. In altre un solo grosso vacuolo a

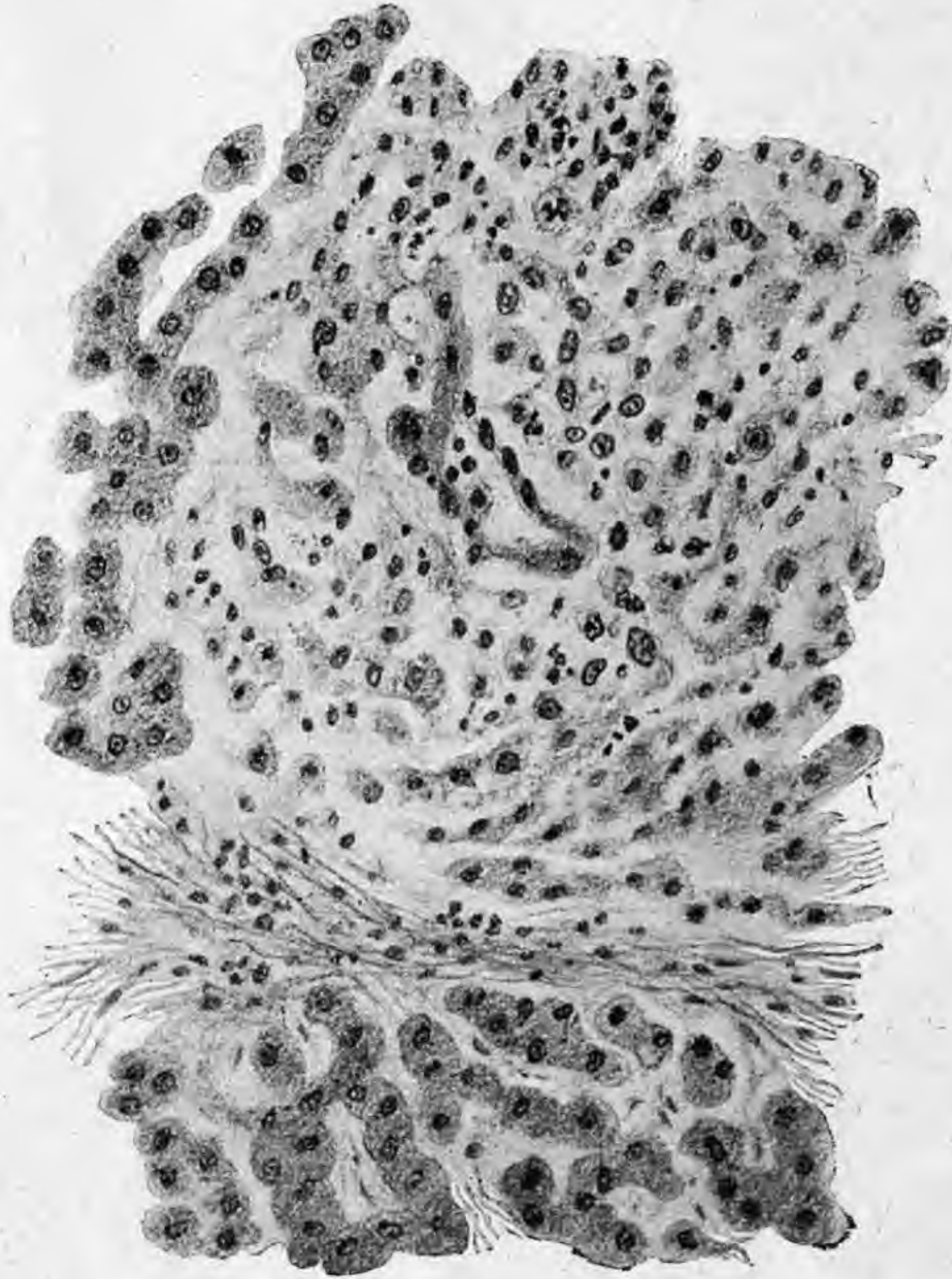



Fig. n. 3. — Metastasi recente del tumore nel fegato. Reichert 5-II. Ematos-eosina-alcool.

volte contorna il nucleo, a volte lo spinge alla periferia. Finalmente si vedono elementi carichi di sostanze incorporate dall'esterno o con cellule intere fagocitate, che divenute jaline, occupano l'estremo ingrossato di una cellula a forma di clava, contenente il proprio nucleo nella parte allungata. Anche per i nuclei, spesso doppi con abbondante cromatina, non esiste forma predominante.

Lo scarso numero di alveoli e la mancanza di punti di recente neoformazione, non mi permisero di risalire verso l'una o l'altra forma di epitelio normale del pancreas, sì che dovetti accontentarmi di una diagnosi solo ipotetica di origine (Fig. n. 2).

Metastasi nel fegato. — L'organo stesso intensamente cirrotico è attraversato da robusti cordoni connettivi che circoscrivono zone epatiche sanissime salvo la compressione delle cellule periferiche ed una discreta stasi biliare. Verosimilmente è una cirrosi comune di Laennec sopraggiunta in un soggetto già da lungo tempo alcoolista, sofferente di disturbi gastrici; potendosi escludere la cirrosi biliare innanzi tutto per la diminuzione totale dell'organo, poi per la buona conservazione delle cellule epatiche, la minima dilatazione dei capillari biliari intercellulari ed interlobulari, quasi assenti nel connettivo neoformato.

La stasi biliare è dovuta alla graduale e non completa compressione del canale coledoco, prodottasi negli ultimi tempi, ma tale da permettere sempre l'eliminazione della bile, quando ne venisse aumentata la pressione.

La carcinosi metastatica del fegato è assai estesa e non riproduce il carattere del tumore originario dove è appena iniziata l'invasione neoplastica data da piccole cellule rotonde o poligonali con un nucleo quasi sempre centrale, frammiste agli elementi epatici, ma sempre intracapillari. Mentre nei nodi antichi il tumore prende l'aspetto di un adeno-carcinoma secondario del fegato, e le degenerazioni e le metamorfosi delle cellule neoplastiche ricordano assai l'adenoma del pancreas (Fig. n. 3).

* * *

Riassumendo ritengo che il caso da me descritto sia quello di un adeno carcinoma primitivo del corpo e della coda del pancreas, con metastasi nel fegato; cancro la cui forma scirrosa serve ad argomentare che siasi originato dall'elemento cubico dell'epitelio secretore.

Sembrami che le cellule delle isole di Langerhans non abbiano avuto importanza nè primitiva, nè secondaria per lo sviluppo della neoplasia; le isole mancano completamente, come manca qualsiasi traccia d'altro parenchima ghiandolare, nella parte occupata dal tumore; sono invece ben conservate nella testa che non venne compresa nell'affezione.

Sono della loro solita dimensione, nettamente circoscritte dal tessuto circostante, normali per numero e disposizione degli elementi costitutivi la cui forma, aspetto del nucleo, colorazione, non presenta variazioni anche in quel tratto della testa al limite della parte neoplastica.

Perciò, come interpretare i fenomeni opposti trovati con tanta facilità dagli altri autori da far loro ritenere che forse nel pancreas sono più frequenti i tumori epiteliali provenienti dalle cellule delle isole di Langerhans che dagli altri epiteli di quest'organo?

A me pare, anche dalla personale ricerca, che non ci sia ragione sufficiente per accordare a questo elemento, relativamente poco numeroso nel pan-

creas, un maggior valore per la produzione di tumori maligni, a confronto degli altri epiteli, che oltre all'esser infinitamente più numerosi sono anche i veri formatori della ghiandola. Ci fa poi anche maraviglia il fatto che le isole di Langerhans dovrebbero originare più frequentemente tumori dove se ne conta un numero minore. Perchè, se non eccezionale è almeno raro il caso dello sviluppo di un neoplasma fuori della testa del pancreas ed è precisamente in questa parte di organo dove si trova un minor numero di isole. Dalle ricerche accurate di Opie (5) e di Sauerbeck (l. c.) risulta appunto che su un pezzetto di pancreas della superficie di mezzo centimetro quadrato generalmente nel corpo e nella coda c'è circa il doppio di isole che non nella testa.

Ciò non di meno, il numero è di importanza relativa; più interessanti sono altri dati cui si servirono gli autori per sostenere la loro ipotesi.

Fabozzi oltre sulla morfologia, si fonda sulle proprietà chimiche: egli con speciali colorazioni mette in evidenza nelle cellule delle isole di Langerhans ed in quelle atipiche che presuppone derivino dalle prime, delle granulazioni che reagiscono acide, a differenza di quelle particolari all'epitelio secernente che si colorano con le sostanze basiche. Sarebbe indubbiamente codesto un indirizzo assai valevole, ma bisognerebbe prima poter stabilire che le granulazioni mantengono la loro natura e le loro proprietà chimiche anche in un elemento divenuto atipico. Così, non ci sarebbe da stupire se per esempio la cellula secernente, trasformandosi in cellula neoplastica, perdesse insieme alla sua funzione, generalmente attribuita al granoplasma, anche le proprietà chimiche dei granuli che da basofili potrebbero diventare acidofili e perciò confondersi con quelli normalmente acidofili delle cellule delle isole di Langerhans.

Soprana aggiunge al suo lavoro una figura (tav. 6 fig. n. 2) rappresentante un'isola di Langerhans attorniata da cellule di varia forma, fra le quali ebbe ad osservare anche altre piccole cellule rotonde con nucleo quasi centrale. Egli dice che verosimilmente queste cellule dimostrano vari stadi di passaggio fra le normali cellule delle isole e gli elementi atipici da esse provenienti. Io non sarei indotto veramente a condividere questa opinione, nel mentre mi pare che se è possibile possano derivare dalle cellule delle isole, li considero solamente come elementi trasformati in conseguenza del crescere circostante del tumore, ma senza proprietà neoplastica. Per effetto di un tumore le isole possono scomparire completamente ma anche subire semplicemente delle alterazioni, un processo di disintegrazione per cui le cellule rimosse dal loro luogo e rapporti normali, cambiano della loro forma, eventualmente anche nel loro volume. Direi quasi che si tratta di mutamenti passivi, nel senso che in se stesse le cellule non posseggono alcuna attività neoplastica.

Come dissi poc'anzi, il suddetto autore dà un particolare interesse a quelle piccole cellule a protoplasma mal colorato e nucleo più carico che egli con-

sidera come elementi liberatisi dalla compagine delle isole e come primo passo di transizione alle cellule cancerose.

Senza negare a priori questo fatto, mi perdoni il Soprana questa piccola osservazione. Che cioè, nei comuni cancri del pancreas, capita di trovare di quando in quando nel connettivo fra gli alveoli atipici di queste piccole cellule; ma come ho potuto convincermi più volte, esse non rappresentano che dei miseri resti di parenchima, cellule dell'epitelio ghiandolare in via di degenerazione che si caratterizzano appunto per la riduzione di volume e per la forma che diviene rotondeggiante avvicinandosi così, anche per l'aspetto e posizione del nucleo, alle cellule delle isole di Langerhans, quando per una ragione qualsiasi, abbiano assunto una colorazione più debole del consueto.

Nel complesso a me pare che gli alveoli neoplastici, descritti da Soprana intorno alle isole di Langerhans, non offrano caratteri sufficientemente particolari da non ritenerli eguali a quelli di tutto il resto del tumore, quindi non provenienti dalle cellule delle isole di Langerhans.

Queste isole, supposte dal loro scopritore (6) in rapporto con l'apparato nervoso della ghiandola; ritenute da Khüne e Lea (7), prima per una specie di glomeruli sanguigni o reti mirabili, poi insieme a Sokoloff (8), Schlesinger (9), Pugnat (10), Pischinger (11), Podwyssodski (12), Dieckhoff (13), Mouret (14), per delle ghiandole linfatiche, vennero ricondotte a merito di Renaut (15), Lewaschew (16), Laguesse (17), Schäfer (18), Diamare (19), al significato di organi epiteliali, sorgendo con questi autori l'ipotesi di uno stretto rapporto fra le isole e la manifestazione diabetica.

Malsicuri come siamo ancora oggidì intorno allo scopo e significato di questo tipo di cellule, tuttavia, conoscendo i lavori che di esse si occuparono, due cose possiamo ritenere come dimostrate: l'una, la natura epiteliale di questi elementi; l'altra che le isole sono piccoli organi individualizzati, formazioni stabili e costanti, di aspetto tutto proprio.

In quale relazione possono stare questi fatti con la produzione di tumori maligni del pancreas? In primo luogo dovrebbe supporsi l'origine primitiva del neoplasma delle isole — in questo senso parlano favorevolmente Nicholls e Fabozzi —; in secondo luogo questi tumori dovrebbero presentarsi con una struttura più caratteristica di quella che non è stata descritta finora.

Nel caso del tumore di Soprana, l'autore stesso è d'avviso che la neoplasia primitiva, invece, sia l'adeno-cistoma-papillifero; inclina però a pensare ad una compartecipazione anche da parte delle cellule delle isole di Langerhans.

Ma appunto per il loro carattere indipendente, speciale, non posso ammettere che difficilmente questa ipotesi; forse o le isole hanno la proprietà di produrre una neoformazione epiteliale primitiva, avente una fisonomia speciale, oppure le modificazioni che vi si osservano non sono che semplici alterazioni prodotte dal tumore che per altra causa si sviluppa nel pancreas.

Di compartecipazione si potrà parlare nel caso in cui l'epitelio escretore concorra col secretore, o viceversa, nella genesi di un tumore; sono pertanto elementi molto simili fra loro, che nella costituzione normale del pancreas sono parte inseparabile, ciò che per le isole di Langerhans non sappiamo ancora con sicurezza.

BIBLIOGRAFIA.

1. NICHOLLS. The Journal of med. reaserch. Nov. 1902. Riportato nel Policlinico, sezione pratica. Fasc. 33, anno 1903.
2. FABOZZI. Zieglers Beiträge. Band 34.
3. SOPRANA. Archivio per le scienze mediche. Fasc. II, anno 1906.
4. SAUERBECK. Virchows Archiv. Band 177.
   Lo stesso. Ergebnisse der allg. Path. u. path. Anat. von Lubarsch. 8 Jahrgang, 1902.
5. OPIE. John Hopkins Hosp. Bull. n. 114, 1900.
6. LANGERHANS. Inaug. Dissert. Berlin. 1869.
7. KHÜNE e LEA. Verhandl. d. naturhist. med. Vereins zu Heidelberg. Band I, 1877.
8. SOKOLOFF. Ref. in Jahresber. Anat. Phys., 1884.
9. SCHLESINGER. Vircows Archiv. Band 154.
10. PUGNAT. Journal Anat. Phys. Vol. 33.
11. PISCHINGER. Inaug. Dissert. München, 1895.
12. PODWYSSOTSKI. Archiv. für mikr. Anat. Band 21.
13. DIECKHOFF. Festschrift zum Geburtstag Th. Thierfelders. 10 Dez. 1894, Leipzig.
14. MOURET. Comptes rendus de la S. de B. Vol. 46.
15. RENAUT. Gazette des Hôpiteaux, 1890.
16. LEWASCHEW. Archiv für mikr. Anat. Band 26.
17. LAGUESSE. Comptes rendus de la S. de B. Vol. 45. Journal Anat. Phys. Vol. 30.
    Lo stesso. Journal Anat. Phys. Vol. 31 e 32.
18. SCHÄFER. The Lancet, 1895.
19. DIAMARE. Internation. Monatsschrift für Anat. u. Phy. Band 16.
20. GRIMANI. Archivio per le Scienze mediche. Vol. 29.

IV.

OSPEDALE CIVILE DI BADIA-POLESINE - SEZIONE MEDICA

Sul valore pratico del metodo cromometrico Niclot-Achard per la valutazione quantitativa degli essudati pleurici

Osservazioni cliniche, e considerazioni

del dott. GIOVANNI SETTI, medico primario.

La diagnosi quantitativa degli essudati pleurici ha nella pratica la stessa importanza di quella qualitativa, ma offre spesso molte difficoltà, e non raramente può andare errata, giacchè i soli fatti di positivo valore, sui quali il pratico si basa per avere un criterio esatto del volume dei versamenti pleurici, sono forniti dai risultati dell'esame fisico (in particolar modo dalla percussione) e dall'esame funzionale dell'apparecchio respiratorio e cardio-vascolare, non in tutti i casi sufficienti a tale scopo.

Per queste ragioni il dott. Orazio Schifone raccomanda il metodo cromo-

metrico ideato dal Niclot, e recentemente modificato dall'Achard, per determinare la quantità dei versamenti pleurici, e porta un interessante contributo di 8 osservazioni (*La Riforma Medica*, n. 46, 1904), dimostranti il valore clinico del metodo, che semplice nella sua tecnica, preciso nei risultati, è, a parere dell'A., il solo che possa dare al pratico il mezzo di poter determinare la quantità dei versamenti pleurici con la maggior esattezza, tranne speciali contingenze.

Dai risultati ottenuti nelle sue ricerche l'A. ritiene ben dimostrato, che il metodo possa dare nella pratica buoni servigi, perchè offre un mezzo di misurare esattamente la quantità dei versamenti pleurici, e perchè non di rado corregge i dati erronei forniti dall'esame fisico del malato. Due condizioni però sono indispensabili per la riuscita del metodo, e cioè che *il versamento liquido sia libero nel cavo pleurico*, e che *l'essudato non sia emorragico*. Si intende facilmente, che nel caso di pleuriti saccate, in cui essudati organizzati e neomembrane dividono una raccolta liquida dall'altra, il metodo non ha alcun valore; e lo stesso nei casi di essudato emorragico, perchè non è possibile la colorazione speciale dell'essudato richiesta dal metodo.

Al recente *Congresso di medicina interna*, tenutosi in Genova nell'ottobre 1905, venne fatta una importante comunicazione dal prof. Massalongo e Zambelli sulle « indicazioni del metodo cromometrico Niclot-Achard nella valutazione quantitativa degli essudati pleurici siero-fibrinosi » (Sezione pratica del *Policlinico*, fasc. 52, pag. 1639-1895).

Gli AA. hanno trovate le indicazioni di questo metodo nei casi non infrequenti, nei quali riesce difficile la valutazione di un essudato pleurico, ed hanno constatato che la valutazione esatta ottenuta col metodo cromometrico serve egregiamente per togliere d'imbarazzo, e per scongiurare gravi conseguenze per sbagliati o ritardati interventi curativi. I casi nei quali il metodo è specialmente indicato sarebbero i seguenti:

1° quando esistono deformazioni toraciche;

2° quando precedettero affezioni pleuropolmonari, che lasciarono alterazioni nella forma ed espansibilità del torace, aderenze pleuriche, e spostamenti del cuore;

3° quando esistono gravi depositi fibrinosi sulla lamina pleurica toracica o viscerale, che alterano i criteri semeiologici ricavati dalla palpazione, percussione ed ascoltazione;

4° negli enfisematosi, in cui sono costanti delle modificazioni nell'ampiezza ed espansibilità del torace con aumento considerevole di volume del polmone;

5° in certe condizioni psichiche del paziente, quando questi non possono darci quei criteri semeiologici, ai quali deve contribuire l'ammalato stesso;

6° quando non esiste l'ordinaria corrispondenza fra fenomeni fisici e funzionali.

A mia conoscenza non sono altre ricerche sul metodo Niclot-Achard, nella esecuzione del quale si procede come segue.

Occorrono due soluzioni di bleu di metilene: una al 2.5 %; l'altra all'1 : 10000. In due provette (*A*-*B*) si versa esattamente la stessa quantità di acqua distillata (10-20 cmc.).

Con le usuali cautele antisettiche si fa una puntura nella cavità pleurica, e si aspira con la siringa una certa quantità del liquido pleurico (ad esempio 10-20 cmc.), che si versa in una provetta (*A*); poi senza ritirare l'ago s'introduce nella cavità pleurica 1 cmc. della soluzione di bleu al 2.5 %, ciò che corrisponde a 25 milligrammi di bleu di metilene. Si ritira allora l'ago, ed al malato si fanno compiere successivi movimenti sul lato destro, sul lato sinistro, sul dorso e sul ventre. Questi cambiamenti di posizione hanno lo scopo di favorire la perfetta mescolanza del bleu di metilene col liquido pleurico. Si fa una seconda puntura, e si torna ad aspirare con la siringa una certa quantità di liquido pleurico, ora colorato, eguale alla quantità del liquido prima estratto (messo, come si è detto, nella provetta *A*), e la si versa nella provetta *B*. Infine nella provetta *A*) contenente il liquido pleurico non colorato) si fa cadere a goccie da una buretta graduata la soluzione di bleu di metilene all'1 : 10000 fino ad ottenere l'eguaglianza della tinta col liquido pleurico colorato, contenuto nella provetta *B*.

Il calcolo della quantità del versamento pleurico si fa mediante la formula seguente:

$$V = \frac{v \times 25}{n}$$

in cui v rappresenta il numero dei cmc. estratti di liquido pleurico per l'esperienza; 25 i milligrammi di bleu iniettati nella pleura; n il numero dei cmc. occorsi della soluzionet itolata di bleu all'1:10000 per ottenere l'eguaglianza delle due tinte. Ogni cmc. di questa soluzione contiene milligr. 0.1 di bleu. Risolvendo tale equazione, il risultato indica la quantità (V) del versamento pleurico.

Il metodo cromometrico ora descritto è denominato *della buretta graduata*, ed è assai esatto; esiste anche quello *del cucchiaio*, meno preciso, ma che può essere utile nella pratica in condotta, e pel quale rimando al lavoro originale del dott. Schifone.

***

Desideroso io pure di verificare l'esattezza e l'importanza pratica del metodo cromometrico nella valutazione quantitativa dei versamenti pleurici, lo esperimentai senz'altro nei casi di pleurite essudativa, che furono accolti nella sezione medica dell'ospedale di Badia-Polesine, e precisamente *la prima volta alla fine del novembre 1904.*

Allo scopo poi di controllare i dati del metodo, praticai subito dopo la toracentesi servendomi, come faccio da molti anni, dell'apparecchio del Cantalamessa, che consiste in un trequarti con rubinetto, al quale si innesta un tubo di gomma ripieno d'acqua, che funziona come un sifone, una volta che venga aperto il rubinetto del trequarti, introdotto nel cavo pleurico. Con questo semplice apparecchio si riesce ottimamente nell'intento.

OSSERVAZIONE I. — E... C..., di anni 30, contadina, di Bergantino (Rovigo).

Nulla dal gentilizio. Nell'infanzia non ebbe che il morbillo, e rimase poi sempre in perfetto stato di salute sino al principio del novembre 1904, quando fu colta da un dolore puntorio alla parte laterale sinistra del torace presto seguìto da tosse secca, da febbre non molto elevata alla sera e da lieve dispnea. Con l'applicazione di un vescicante il dolore scomparve, non così la tosse, che anzi aumentò assai, e senza mai espettorazione.

L'ammalata entra nell'ospedale il giorno 18 novembre, con dispnea abbastanza accentuata, ed in condizioni discrete di nutrizione.

All'esame dell'apparecchio respiratorio si nota nel polmone sinistro opsteriormente: dalla 6ª vertebra dorsale circa, in basso, abolizione del fremito vocale tattile, con scomparsa quasi completa del murmure vescicolare, e debole soffio bronchiale; ottusità assoluta dalla 7ª costa in basso. Superiormente ipofonesi sin verso la spina della scapola, e rari rantoli a piccole bolle nella fossa sopra-spinosa, ed infrascapolare. Anteriormente lo spazio semilunare del Traube è conservato, e non si odono che piccoli rantoli poco diffusi. Nel polmone destro non si ha che respiro di compenso.

L'esame dell'apparato cardio-vascolare non mette in rilievo alcuna condizione patologica; e così quello degli organi addominali.

Temperatura al mattino 37-37°.2 C; alla sera 37.5-38° C. Respirazioni 30-34. Polso 80-86.

Prova col metodo cromometrico della buretta (28 novembre). — In cmc. 10 di liquido pleurico, dapprima estratto, occorsero cmc. 1.9 della soluzione titolata di bleu di metilene 1 : 10000 per ottenere l'eguaglianza di tinta con la stessa quantità di liquido pleurico colorato dalla iniezione del cmc. della soluzione di bleu al 2.5 %. Quindi si trovano milligr. 0.19 di bleu in 10 cmc. di liquido colorato. Risolvendo la suddetta equazione si ha :

$$V = \frac{10 \times 25}{0.19} = 1315$$

La quantità del liquido pleurico risulta di cmc. 1315.

Praticata subito la toracentesi si estrasssero cmc. 1400 di liquido siero-fibrinoso, limpido, di colore giallo citrino.

La malata uscì dall'ospedale guarita.

OSSERVAZIONE II. — R... G..., di anni 59, contadina, di Salvaterra (Rovigo).

Genitori morti per malattie polmonari: il padre a 56 anni di pneumonite acuta; la madre di bronchite cronica a 54 anni. Ha fratelli e sorelle viventi e sani. Ammalò di morbillo nell'infanzia; a 23 anni di enterite acuta; a 42 anni di colera.

L'attuale malattia si iniziò alla metà del maggio 1905 con dolore alla parte sinistra del torace, seguìto da affanno di respiro, tosse secca, poi da febbre serotina. La dispnea divenne sempre più imponente, ed il medico curante, Umberto Zoppelli, nel 28 maggio procedè alla toracentesi estraendo circa 3 litri di liquido giallo-citrino limpido. Il liquido si riprodusse, e la malata entra nell'ospedale di Badia nel giorno 11 giugno.

Si presenta assai denutrita, con modica dispnea, tosse frequente con scarso espettorato mucoso. All'esame dell'apparato respiratorio, si nota sul polmone sinistro anteriormente: fremito vocale tattile e murmure vescicolare conservati; rantoli diffusi a medie e piccole bolle; lieve ipofonesi a partire dalla 3^a costa. Posteriormente: il fremito vocale tattile, ed il murmure vescicolare, quantunque indeboliti, si percepiscono sino alla 4^a costa per scomparire poi venendo in basso. Nella fossa sopra e sotto-spinosa si sentono rantoli a piccole bolle inspiratori ed espiratori. Si ha ipofonesi nella fossa sottospinosa, che passa in ottusità assoluta dalla 6^a costa circa in basso. Sul polmone destro non si hanno che rari rantoli a grosse bolle, e qualche ronco: suono polmonare normale.

L'urto della punta del cuore è spostato alquanto verso destra: il 1° tono alla punta è accompagnato da un leggero soffio, ed è rinforzato il 2° tono sulla polmonare. Polso piuttosto debole, frequente.

Nessun fatto degno di nota negli organi addominali.

Temperatura al mattino 36°.9-37°.3 C; alla sera 37°.4-37°.8 C. Respirazioni 30-36. Polso 86-92.

Prova col metodo cromometrico della buretta. — In 20 cmc. di liquido pleurico occorsero, per ottenere l'eguaglianza delle tinte nelle due provette, cmc. 2.1 della soluzione titolata di bleu 1 : 10000; quindi:

$$V = \frac{20 \times 25}{0.21} = 2380$$

Praticata la toracentesi si estrassero cmc. 2200 di liquido siero-fibrinoso, limpido, di color giallo-citrino.

Il liquido non si riprodusse. La malata morì poi per peritonite tubercolare nel novembre 1905.

OSSERVAZIONE III. — V... F..., di anni 77, questuante, di Badia (Rovigo).

Nulla di importante nell'anamnesi. La donna si è mantenuta, non ostante una vita miserabilissima, in buono stato fisico sino al febbraio 1905, al principio del qual mese ammalò di catarro bronchiale, con facile espettorato giallo-mucoso, che non le dava sofferenze tali da impedirle di questuare.

Due mesi dopo fu colta da dolore al torace, tosse insistente, febbre, e crescente dispnea.

Ricoverò all'ospedale di Badia nel 9 aprile.

La malata, in discreto stato di nutrizione, accusa un forte dolore a destra, nella parte latero-esterna della base del torace; presenta sul viso e sulle labbra un colore leggermente cianotico: grave difficoltà di respiro, per cui tiene la posizione ortopnoica.

Torace rachitico, con lo sterno sporgente, e le coste depresse lateralmente. Posteriormente, su tutta la metà destra, dalla spina della scapola sino alla base del torace, esiste una grave deformità, data da una rilevante cifosi, con la massima sporgenza sulla linea scapolare.

All'esame dell'apparato respiratorio, si nota sul polmone destro, anteriormente: fremito vocale tattile e murmure vescicolare ancora conservati; rantoli sparsi a piccole bolle; ipofonesi a partire dalla 3^a costa, e che in basso si confonde con l'ottusità epatica. Posteriormente: il fremito vocale tattile ed il murmure vescicolare sono aboliti dalla 4^a-5^a vertebra dorsale; si ha soffio bronchiale; ottusità assoluta dalla 5^a vertebra dorsale sino alla base del polmone. Sul polmone sinistro si nota respiro di compenso e rantoli numerosi a medie e grosse bolle.

Nell'apparato circolatorio nulla di anormale. Negli organi addominali non si nota che un leggero abbassamento del fegato.

Temperatura, al mattino 38°.5 C, alla sera 38°.9 C. Respirazioni 36. Polso 82.

Prova col metodo cromometrico. — In 20 cmc. di liquido pleurico occorsero per ottenere l'eguaglianza delle tinte nelle due provette cmc. 3 della soluzione titolata di bleu 1 : 10000, e quindi:

$$V = \frac{20 \times 25}{0.30} = 1724$$

Praticata la toracentesi si estrassero 1800 cmc. di liquido siero-fibrinoso limpido, di color giallo-citrino.

Il liquido non si riprodusse e la malata guarì.

Osservazione IV. — S..... G....., di anni 24, falegname, di Fiesso Umbertiano (Rovigo).

Il malato è sordo-muto, e le seguenti notizie furono date da un suo fratello.

Gentilizio puro. Padre morto a 49 anni per osteo-sarcoma della tibia destra. Madre vivente e sana. Ha 3 fratelli ed una sorella sani. Non soffrì le malattie dell'infanzia: a 12 anni ammalò di sinovite al ginocchio sinistro e ne guarì dopo 4-5 mesi. Al principio del gennaio 1905 fu colto da influenza: la febbre durò soltanto 5-6 giorni, ma residuò tosse, abbastanza insistente, ed accompagnata da espettorato mucoso. Comparvero talora sudori notturni. Nel marzo fu diagnosticato un versamento nella cavità pleurica sinistra.

Alla metà circa di luglio compare nuovamente la febbre, con elevazioni serotine; aumenta la tosse e si manifesta grave dispnea.

Il malato entra nell'ospedale di Badia nel giorno 26 luglio, con fortissima dispnea; cianosi spiccata al volto ed alle labbra; stato di nutrizione assai scadente.

All'esame dell'apparato respiratorio risulta sul polmone destro: anteriormente fremito vocale tattile e murmure vescicolare appena percettibili; suono timpanico nella fossa sotto-clavicolare; ipofonesi dalla 2ª costa in basso, ove poi si confonde con l'ottusità epatica, la quale sorpassa di un dito trasverso circa l'arcata costale sulla linea emiclaveare. Posteriormente: abolizione del fremito vocale tattile e del murmure vescicolare; ottusità assoluta dalla spina della scapola in basso, e molto forte soffio bronchiale. Sul polmone sinistro si ha respiro di compenso, e numerosi rantoli a fine bolle inspiratorî ed espiratorî; leggera ipofonesi dalla 8ª costa sino alla base del polmone, ove il murmure vescicolare è indebolito unitamente al fremito vocale tattile. Il malato è ortopnoico.

Il cuore è spostato, giacchè la sua punta batte quasi in corrispondenza dell'ascellare anteriore. I toni sono deboli, però netti.

Temperatura alla sera del 26 luglio 38.5° C, al mattino del 27 è 38.8° C. Respirazioni 40. Polso 98.

Prova col metodo cromometrico (fatta al mattino del 27). — In 20 cmc. di liquido pleurico occorsero cmc. 2 della soluzione di bleu 1 : 10000 ; risolvendo la nota equazione risulta una quantità di 2500 cmc. di liquido pleurico.

Praticata la toracentesi si estrassero 2400 cmc. di liquido siero-fibrinoso limpido, giallo-citrico.

Il malato morì quasi improvvisamente nel 29 luglio.

Osservazione V. — Z..... P....., di anni 43, boaro, di Castelbaldo (Padova).

Non risulta alcunchè di importante nell'anamnesi famigliare.

La madre morì a 74 anni per cancro al fegato; il padre a 75 di apoplessia cerebrale, a quanto pare. Ha 4 fratelli e 5 sorelle viventi e sani. Soffrì il morbillo nell'infanzia; poi a 13-14 anni di febbri malariche di breve durata; a 30 anni d'influenza, e di nuovo a 40 anni di febbre malarica, che durò circa 2 mesi.

Alla metà del dicembre 1905, senza causa apparente, si manifestò un vivo dolore lungo tutto l'arto inferiore sinistro, a guisa di sciatica, e che scomparve in 8 giorni. Insorse poi cefalea, dolore laterale alla metà destra del torace, con leggera febbre serotina, e qualche raro sputo mucoso al mattino. Presto la febbre aumentò preceduta da brividi di freddo; comparve un certo grado di dispnea, più accentuata nel salire le scale, negli sforzi corporei, ecc.

Entra nell'ospedale di Badia nel 31 dicembre 1905.

Uomo gracile, di statura media, in grave stato di denutrizione, pallido in viso, e mucose roseo-pallide. Accusa dolore al torace di destra; ha dispnea.

All'esame dell'apparato respiratorio, sul polmone destro anteriormente non risulta nulla di notevole; posteriormente il fremito vocale tattile, ed il murmure vescicolare sono assai indeboliti dalla 7ª-8ª costa alla base del polmone; al di sopra respirazione rinforzata, e qualche rantolo a piccole bolle. Si ha ipofonesi dalla 7ª costa, che passa poi in ottusità assoluta alla 8ª-9ª. Sul polmone sinistro non si rileva alcuna lesione. Egualmente nell'apparato circolatorio, e negli organi addominali.

Apiressia. Respirazioni 32. Polso 88.

Prova col metodo cromometrico. — In 10 cmc. di liquido pleurico occorsero cmc. 2.5 della soluzione di bleu 1 : 10000; quindi il calcolo dà una quantità di 1000 cmc. di liquido pleurico.

Praticata la toracentesi si estrassero cmc. 950 di liquido siero-fibrinoso, giallo-citrino, limpido.

Il malato esce dall'ospedale guarito.

*
* *

L'esecuzione del metodo cromometrico Niclot-Achard riesce facile ed esatta quando il liquido pleurico è sieroso, o siero-fibrinoso limpido. Si deve però avere l'avvertenza (come nota pure il dott. Schifone) di allontanare i coaguli fibrinosi che si formassero, giacchè colorandosi più intensamente portano ad apprezzamenti erronei nel confronto delle tinte dei liquidi delle due provette. Perciò sarà bene procedere con sollecitudine alla valutazione delle tinte, primachè i coaguli abbiano il tempo di formarsi.

Che *in determinati casi* (oltre quelli detti dal dott. Schifone, cioè pleurite saccata, od essudato emorragico, in cui il metodo non può applicarsi) *nella esecuzione del metodo avvengano fenomeni che tolgano ogni garanzia di risultati attendibili,* potei vedere nei seguenti casi occorsimi nella pratica privata, nei quali a puro scopo di esperimento volli valutare la quantità del versamento pleurico.

In un caso di pleurite ad *essudato siero-fibrinoso, di colore giallo-verdognolo,* il liquido con l'aggiunta della soluzione di bleu di metilene acquistava un colore indeciso fra queste due tinte, sì da non potere più in alcun modo

raccapezzarsi nel giudizio, in confronto col colore proprio dato dal bleu nei casi comuni.

In altro caso di pleurite (che datava da parecchio tempo) ad *essudato fibrino-purulento*, con l'aggiunta al liquido pleurico, dapprima estratto, della soluzione di bleu non si aveva l'uniforme distribuzione del colore necessaria per l'esatta valutazione dell'intensità della tinta, tanto in causa della densità del liquido, quanto per la rapida precipitazione al fondo della provetta della parte più corpuscolata del liquido stesso, pur imprimendo frequenti movimenti circolari alla provetta.

Infine in casi di *essudati decisamente purulenti* le cose procedevano ancor peggio. In questi casi però, occorrendo l'opera del chirurgo per lo svuotamento dell'empiema, al medico non interessa gran che conoscere la quantità del versamento pleurico.

Risulta pertanto, « che per una esatta e facile applicazione del metodo « cromometrico è necessario che il liquido pleurico sia limpido, di colore giallo- « citrino, e non fibrino-purulento, o purulento, od emorragico ».

Sopra un inconveniente debbo richiamare l'attenzione, qualora non sia accaduto a me per semplice caso.

La soluzione di bleu di metilene al 2.5 %, dopo qualche mese da che era stata preparata, presentava coaguli di sostanza colorante precipitati al fondo della boccetta: quindi non si poteva più usare essendo grandemente alterato il titolo della soluzione. Ad evitare ciò, basterà far preparare di recente la soluzione, od osservare bene, in quelle da tempo giacenti, se si sono mantenute limpide, senza alcun deposito.

Volendo giudicare il metodo cromometrico da un *punto di vista rigorosamente scientifico,* invero non deve andare esente da cause d'errore.

I vari movimenti impressi al malato sono sempre sufficienti per diffondere (e quindi colorare) *in modo assolutamente uniforme in tutto il liquido pleurico* il cmc. della soluzione di bleu al 2.5 %? e tanto più considerando, che la mobilità del liquido pleurico (anche per la sua abbondanza, pei suoi caratteri fisici, ecc.), è ben limitata? si può ritenere con ogni sicurezza, che la colorazione arrivi nelle parti più basse della cavità pleurica, come negli spazi complementari, nello spazio semilunare del Traube, non ostante la diffusibilità notevole del bleu di metilene?

Si capisce bene, che la detta *colorazione uniforme* di tutto il liquido pleurico è assolutamente richiesta per una valutazione esatta di esso, giacchè serve di base al calcolo il numero dei cmc. della soluzione di bleu 1: 10000, che poi occorrono per avere nel liquido pleurico dapprima estratto *una tinta perfettamente eguale* a quella del liquido colorato con l'iniezione del cmc. della soluzione di bleu al 2.5 %. In caso diverso il calcolo non può essere esatto.

A ciò forse si potrebbe attribuire una causa delle differenze, che si possono

notare fra la quantità del versamento, calcolata col metodo cromometrico, e quella estratta con la toracentesi. A tal proposito però devesi ben notare, che con la toracentesi non si svuota completamente la cavità pleurica, e quindi la quantità del liquido estratto rimane inferiore a quella del calcolo, dato che questo sia rispondente al vero.

Non ostante le suddette considerazioni d'indole teorica, è confortante quanto insegna la pratica del metodo cromometrico in confronto con la toracentesi, che rappresenta l'unico mezzo per constatare *de visu* la quantità del versamento. Ora tanto al dott. Schifone che a me, la differenza fra la quantità calcolata col metodo cromometrico e quella estratta con la toracentesi, rimase nei limiti di 200 cmc. Differenza di poca importanza, giacchè per gli scopi clinici e pratici non è indispensabile una matematica valutazione del liquido pleurico, ma è sufficiente la grande approssimazione data dal metodo cromometrico. Ogni mezzo, che viene in aiuto all'esattezza della diagnosi, devesi favorevolmente accettare ed utilizzare.

Una *modificazione nel procedimento del metodo* proporrei ai colleghi. Allo scopo di evitare al malato la 2ª puntura (cioè quella destinata ad estrarre il liquido pleurico colorato) negli ultimi casi surriferiti, fatta l'iniezione nella cavità pleurica del bleu di metilene, mantenni sempre fermo l'ago nello spazio intercostale durante i movimenti che si fanno eseguire al malato, tenendo chiusa o con la punta di un dito, o con un batuffoletto di cotone (ben disinfettato) la parte dell'ago che si innesta nella siringa. Qualora l'ago sia saldo, ben fisso, non mi sembra che si corra alcun rischio che si rompa nei detti movimenti, e purchè lo si tenga con molta attenzione.

Un'avvertenza che pure ebbi (e ritengo utile da seguirsi) fu quella di far passare per l'ago, dopo l'iniezione del bleu di metilene nella cavità pleurica, un po' d'acqua distillata perchè non rimanesse in esso, come nella siringa, traccia del bleu, e quindi fosse assolutamente esatta la quantità del bleu, che si deve iniettare nella cavità pleurica.

Ed ora concludendo dirò, che i risultati ottenuti nei miei casi col metodo cromometrico (della buretta) Niclot-Achard per la valutazione quantitativa dei versamenti pleurici, sono così dimostrativi a favore di esso, che mi autorizzano senz'altro ad affermare il suo indiscutibile valore e la sua reale utilità pratica, concorde in ciò con quanto pure hanno concluso il dott. Schifone ed il prof. Massalongo, il quale poi mise assai bene in evidenza i servigi grandissimi, che il metodo rende con giustissime osservazioni e considerazioni.

Per l'esatta applicazione del metodo si richiede che il liquido pleurico sia sieroso o siero-fibrinoso, di color giallo-citrino, almeno da quanto ho potuto giudicare nelle mie esperienze.

Badia-Polesine, gennaio 1906.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
(48)

Anno XIII. Roma, novembre 1906 Vol. XIII-M. (fasc. 11).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

OSPEDALE DI SAN GIOVANNI AL LATERANO IN ROMA

La sindrome cerebellare da malaria

per il dott. G. PECORI.

È antica l'osservazione di disturbi nervosi legati alla infezione malarica; ma solo in questi ultimi anni si è cominciato a fare, in grazia dei progressi della neuropatologia, una determinazione esatta delle sindromi nervose osservate. Si è potuto così riportare ad alterazioni di date parti del sistema nervoso sintomi che, per le scarse cognizioni antiche, venivano erroneamente riferiti ad altre sedi, quando pur se ne tentava la localizzazione, e, fatto più importante, si è cominciato, per merito sopratutto di osservatori italiani, a raggruppare certe sindromi che, pur differendo nei particolari, hanno comune tra loro un dato gruppo sintomatico e che, per il passato, erano state dai diversi autori diversamente interpretate.

Con l'aumentare delle osservazioni, alcune alterazioni, che dagli scrittori erano credute piuttosto rare, si son venute invece a dimostrare frequenti ed alcune anzi comunissime nella malaria. Tali, ad esempio, i disturbi disartrici.

Panichi, appena quattro anni fa, scriveva: « i disturbi del linguaggio parlato in pazienti affetti da malaria non furono constatati con frequenza » e, riferendosi alle disartrie, riduceva appena a dodici i casi di disartria sino allora

osservati e cioè quelli di Sacchi e Adersen, Marchiafava, Marchiafava e Bignami, De Francesco, Orlandi, Bardellini, Schupfer, Kahler e Pick (1).

Noi invece dobbiamo dire che il numero di simili casi non soltanto sorpassa quello riferito dall'A., ma che i disordini disartrici, soli o associati ad altri disturbi, anzichè rari, sono di comune osservazione nei malarici.

E invero, anteriormente al lavoro del Panichi, troviamo le pubblicazioni di Bastianelli e Bignami (2), di Torti e Angelini (3) (due casi), del Triantaphyllidès (4) (due casi), dello Spiller (5), del Baumstark (6), dell'Ewald (7), del Chiarini (8), ecc., per tacere di quelle altre nelle quali la natura malarica della disartria è dubbia, come nelle osservazioni di Canellis (9), di Boinet e Salebert (10) e di altri. Bisogna pensare poi che molti altri casi simili non sono stati illustrati, pur essendo stato notato il disturbo, e difatti già nei nostri antichi, come nel Notarianni (11), si trova ricordato il sillabare e balbettare di alcuni malarici, con voce cupa e tremante e già l'Hertz (12), nella oramai vecchia patologia dello Ziemssen, scriveva, a proposito dei fenomeni cerebrali delle perniciose: « alle volte, per un lungo tempo o per sempre, rimane un ostacolo alla favella, balbuzie, ecc. ». Citando questi e gli altri autori ci dispensiamo dal ricordare le numerose osservazioni pubblicate dopo quelle del Panichi, perchè anche oggi è comune vedere qui in Roma, nella stagione di malaria grave, malarici con disturbi disartrici, come anche Bardellini (13) ha notato.

Altri disordini nervosi, che molto più dei disartrici si credevano rari in seguito a malaria, erano quelli attribuibili a una localizzazione cerebellare.

Appena pochi anni fa, il Bardellini stesso, nella sua mentovata diligentissima memoria, citando una osservazione di Bastianelli e Bignami (14), che noi riferiremo in appresso, doveva dichiarare essere questo l'unico caso che a lui era

---

(1) Per la bibliografia di queste osservazioni vedi: PANICHI. *Contributo allo studio delle disartrie e della miastenia da causa malarica.* Il Policlinico. Sez. medica, 1901, pag. 266.

(2) BASTIANELLI e BIGNAMI. *Note cliniche sull'infezione malarica.* Bull. della Soc. Lancisiana, 1890.

(3) TORTI e ANGELINI. *Infezione malarica cronica coi sintomi della sclerosi a placche.* Bull. della Soc. Lancisiana, 1891.

(4) TRIANTAPHYLLIDÈS. *Pseudo-sclerosi a placche d'origine palustre.* Gaz. hebd. méd. de la Russie meridionale, 1895, n. 18.

(5) SPILLER. *Un caso di malaria con sintomi di svlerosi disseminata.* The american juornal of the medical Sciences, 1900, decembre, n. 6.

(6) BAUMSTARK. *Ueber Polyneuritis nach Malaria.* Berliner Klin. Wochenschrift, 1900.

(7) EWALD. *Ein weiterer Fall von Polyneuritis nach Malaria,* ibid., 1900.

(8) CHIARINI. *Contributo alla conoscenza dei disturbi del sistema nervoso nella infezione malarica.* Suppl. al Policlinico, 1900.

(9) CANELLIS. *Étude sur un cas de sclérose en plaques disseminée à la suite d'une intoxication par le miasma paludéen.* Gaz. hebd. de médecine, 1887.

(10) BOINET et SALEBERT. *Des troubles moteurs dans l'impaludisme.* Revue de médecine, 1889.

(11) NOTARIANNI. *Osservazioni sulle febbri di mutazione.* Riferito in PUCCINOTTI: *Storia delle febbri perniciose in Roma negli anni 1819-1821;* Napoli 1838.

(12) HERTZ in ZIEMSSEN, *Patologia e terapia medica speciale,* Napoli 1876, volume II. Cap. *Infezioni da malaria.*

(13) BARDELLINI. *Sui disturbi e sulle alterazioni del sistema nervoso nella malaria.* Annali di Medicina navale, 1898.

(14) BASTIANELLI e BIGNAMI, loco cit.

« riescito trovare in cui si accenni alla possibile localizzazione della malaria nel cervelletto ».

Ma oggi, meglio raccolte le osservazioni, meglio vagliati i sintomi, si deve riconoscere che sintomi cerebellari, per il passato sfuggiti o diversamente localizzati, si mostrano con frequenza, quasi con predilezione, in seguito a malaria e tali da formare, come vedremo, un insieme caratteristico. È merito di Schupfer e, specialmente, di Pansini di aver dimostrato per primi queste sindromi nel loro insieme, e noi vedremo che ad esse si possono riferire altre osservazioni precedenti non esattamente o incompletamente interpretate.

La disartria stessa è sintoma costante di questi quadri morbosi, ma mentre da Pansini essa è compresa tra i sintomi direttamente dipendenti dalla lesione cerebellare, da altri è considerata, anche in tali sindromi, indipendente da questa lesione. Su ciò ritorneremo in seguito. Ora, per dimostrare l'affinità di molte osservazioni, dovremmo stabilire il quadro morboso del quale intendiamo occuparci, ma piuttosto che dilungarci in una lunga descrizione, preferiamo riferire qui un caso da noi osservato che ci sembra riprodurre questo quadro in modo abbastanza tipico e completo, riservandoci di accennare o di discutere in appresso quelle particolarità che lo fanno apparire in disaccordo con altri quadri che noi crediamo di poter riportare al nostro. Oltre che come contributo, il nostro caso ci sembra offra speciale interesse per il lungo periodo di tempo durante il quale, a differenza di tutti gli altri simili, fu seguito e quindi, meglio degli altri, può servire all'interpretazione o alla comprensione di alcuni sintomi.

Il caso è il seguente:

T..... M....., di anni 13, da Padova, entra nell'ospedale di San Giovanni il 22 ottobre 1899. Proviene da 3 km. fuori Porta Portese, dove dimora da un anno.

Il padre ha sofferto di febbri malariche per lungo tempo. La madre ha goduto sempre buona salute; ebbe 9 parti normali e un parto prematuro. Dei 9 figli 4 vissero pochi giorni, degli altri 5 uno soltanto ha sofferto a un anno di una malattia cutanea che durò circa sei anni e per la quale fu sottoposto a cura iodica.

La M..... non è ancora mestruata. Ha goduto sempre buona salute. Dieci giorni fa fu colta da febbre alta, con perdita completa della parola; la vista e la coscienza però erano conservate. Si lamentava e gridava continuamente. Le furono somministrati tre purganti e più dosi di chinino; poi ebbe quattro iniezioni di chinino e un salasso. Al quarto giorno cadde la febbre, ma le condizioni generali rimasero invariate.

Un rapido esame all'ingresso dà i seguenti risultati: Costituzione scheletrica regolare, pannicolo adiposo e masse muscolari di sviluppo normale. Colorito della cute terreo. Organi toracici nulla.

Lieve tumore di milza. L'inferma trovasi in stato di rilasciamento generale; comprende le domande che le si fanno, riconosce le voci, sembra che atteggi le labbra come per pronunciare qualche parola di risposta, ma non può parlare. Si lamenta continuamente, piange e ride con facilità. Interrogata se abbia dolore alla testa, risponde di sì. Giace costantemente in *decubito laterale destro* col capo leggermente flesso. Non può prendere da sè cibo e, quando le si somministra qualche liquido, si stanca subito nel deglutirlo. Anche nel masticare dimostra grande fatica. Gli occhi sono chiusi e l'inferma li apre con difficoltà. Si ha nistagno e midriasi.

È difficile esaminare la motilità dei bulbi oculari, perchè, dopo aver seguito

per un istante il dito, gli occhi ritornano alla primitiva posizione di riposo. La vista sembra conservata. La lingua viene emessa lentamente ma subito ricade nella bocca. L'ugola non è deviata.

I movimenti passivi sono tutti possibili e non offrono alcuna resistenza, sia negli arti superiori che negli inferiori. È quasi impossibile esaminare la motilità volontaria. La ragazza non può assolutamente mettersi a sedere sul letto; gli arti inferiori sono immobili e si riesce ad ottenere in essi appena qualche movimento a scatti; negli arti superiori è più facile ottenere qualche movimento, nei quali si nota però evidente incoordinazione

L'esame della sensibilità dà i seguenti risultati: alle impressioni tattili l'inferma non reagisce; la sensibilità dolorifica sembra ovunque normale; sulle percezioni del caldo e del freddo non si può dir nulla di sicuro. Non dolorosa, la pressione dei tronchi nervosi, nè delle vertebre, nè delle doccie paravertebrali.

Dei riflessi, i cutanei sono pigri, debole il faringeo; il riflesso irideo è conservato alla luce; non si può provocare quello accomodativo; riflesso patellare normale o di poco aumentato. Non v'è clono del piede. Non il sintoma di Lasègue.

Si ha ritenzione di urina e di feci. L'esame del sangue riesce negativo per la malaria. Nelle urine, estratte col catetere, assenza di albumina e di zucchero.

Polso 80, respiro 26, temperatura 36°. 2.

Nonostante l'esame negativo del sangue, si inietta gr. 1. 20 di chinino sotto cute.

Diaria. — 23-26 ottobre. Lo stato generale è rimasto pressochè invariato. L'inferma giace sempre inerte sul lato destro e col capo sempre flesso. Emotività esagerata: piange facilmente quando s'interroga. Permane la ritenzione d'urina e di feci. Il giorno 23 ha avuto, alle ore 16, una elevazione di temperatura sino a 38°; nei giorni seguenti è stata apiretica. Polso e respiro immutati. L'esame del sangue del dito è sempre negativo. Una goccia di sangue estratta con la puntura dalla milza non rivela neppure la presenza di parassiti malarici, ma mostra granuli di pigmento melanico in qualche globulo bianco.

Si insiste nelle iniezioni di chinino, unite a quelle di caffeina e d'olio canforato.

27 ottobre. Si riesce a far mettere seduta l'inferma sul letto. Invitata a compiere questo movimento, essa lo fa con esagerazione, quasi di scatto; ma subito si nota un abbandono completo dei muscoli che sostengono il capo, di modo che questo cade in avanti, più raramente indietro. Anche il tronco si inclina in avanti. Difficile sempre l'esame della motilità dei bulbi oculari e del facciale; la protrusione della lingua è normale e non manifesta tremori, ma subito ricade nella bocca. I movimenti negli arti superiori sono a scatto, incoordinati; non si riesce a fare afferrare alla malata nessun oggetto. Tutto il resto invariato.

Polso 74, respiro 22. Apiressia.

28 ottobre. La ragazza si mostra molto più sveglia; non può però parlare. Tiene gli occhi aperti. Midriasi. Nistagmo. Mettendosi a sedere sul letto, il capo viene sostenuto un poco più del giorno innanzi, con oscillazioni però in senso antero-posteriore. I movimenti degli arti superiori sono sempre incoordinati. Ride continuamente. Perde l'urina.

29-31 ottobre. Invitata ripetutamente a pronunciare qualche parola, emette suoni inarticolati. Riesce con grave difficoltà a ripetere consonanti isolate, ma, sopratutto per le linguali e le dentali, la pronuncia è imperfettissima. Deglutisce bene. Persistono gli altri disturbi. Non può sostenersi in piedi. Sempre apiressia, polso un poco più frequente (86-90).

1-2 novembre. Conoscenza perfetta; anche il linguaggio è migliore; ma l'inferma sillaba sempre le parole, con voce monotona e nasale e con difetto specialmente delle linguali. Striscia in massimo grado la *s* o talvolta la elide addirittura (dice *minetra* invece di *minestra*). Anche la *l*, la *r* e la *z* riescono assai difficili. Adesso quando la ragazza è sola, al riso spontaneo si associa il soliloquio. La deficienza dei muscoli della nuca è quasi scomparsa. L'incoordinazione negli arti superiori è invariata. La forza muscolare sembra ben conservata ad un primo

esame tanto negli arti superiori quanto negli inferiori, ma dopo un primo sforzo si mostra enormemente ridotta. I movimenti attivi negli arti inferiori, a decubito dorsale, cominciano ad essere meno a scatto e più completi. Impossibile la stazione eretta. Assenza di vertigine.

3 novembre. A mezzogiorno, preceduto da un forte brivido di freddo, l'inferma è stata colta da un accesso febbrile. La temperatura di oggi è la seguente: ore 8, 36° 8; ore 12, 39° 5; ore 18, 38° 4; ore 24, 37° 9. Durante la febbre la ragazza dice di sentirsi male. I disturbi del linguaggio sono più accentuati: maggiore lo scandimento, maggiore la difficoltà della pronunzia. Perdita di urine e di feci.

4 novembre. Temperatura: ore 4, 37° 4; ore 8, 36° 4; ore 12, 37° 2; ore 18, 39°; ore 24, 39°. Oggi finalmente l'esame del sangue mostra un reperto di amebe della terzana estivo-autunnale. Si torna alle iniezioni di chinino. Nessun fenomeno nuovo.

5 6 novembre. Medesimo attacco febbrile. Si insiste col chinino. Esame del sangue sempre positivo.

7-14 novembre. Apiressia Il polso è tornato alla frequenza normale (64-72). L'inferma comincia a reggersi in piedi, ma a gambe molto divaricate e con movimenti continui oscillatori del tronco e del capo; però si stanca subito e le ginocchia si piegano. Non riesce a muovere un passo, neppure se sostenuta. Non ha più disturbi nè del retto, nè della vescica.

15-16 novembre. L'esame del sangue mostra assenza di amebe; presenza di scarse forme della fase semilunare.

Un rapido esame obiettivo generale dà i seguenti risultati: Facciale superiore e inferiore non paralitico; però sempre facilmente esauribile Movimenti dei bulbi oculari perfetti, ma lenti Nistagmo, maggiore nei movimenti.

La lingua viene protrusa normalmente e non ricade come prima subito nella bocca. Ugola non deviata, normale l'elevazione del palato molle. Il capo viene sorretto bene, i movimenti di lateralità sono completi, benchè un po' lenti. Deglutizione normale. Negli arti superiori, e più negli inferiori, masse muscolari flaccidissime, nessuna resistenza nei movimenti passivi. I movimenti attivi semplici negli arti superiori si compiono bene, ma quelli complessi sempre un po' a scatto. L'atassia però è molto diminuita.

In posizione di giurare non si notano veri tremori; ma quando si comanda alla ragazza di afferrare o deporre un oggetto si nota un evidente disordine dei movimenti (non però tremore intenzionale). Contemporaneamente si osserva uno scuotimento di tutta la persona, compreso il capo e gli arti inferiori. In questi i movimenti attivi. sempre stando la malata in letto, sono lenti, ma normali e completi. Integro il senso muscolare. Invitandola a sedersi sul letto, essa compie questo movimento ancora con una certa impetuosità; però il tronco s'inclina meno in avanti e non oscilla. Ma, posta l'inferma in piedi, la oscillazione di tutto il tronco diviene manifestissima, dall'indietro all'avanti e meno lateralmente; la stazione si mantiene con le gambe molto divaricate, lo sguardo fisso al suolo. La difficoltà di mantenersi in equilibrio si rileva anche dalle contrazioni dei muscoli estensori dei piedi e delle dita. Anche nei muscoli della faccia si notano contrazioni irregolari. Sorretta, riesce a muoversi, ma con passi molto piccoli, a gambe divaricate e con aumento delle oscillazioni laterali del tronco. Dopo pochi passi accusa grande stanchezza e cade di botto, piegandosi sulle ginocchia, quando non si continui a sostenerla.

Nonostante la mancanza di paralisi o di paresi nei due facciali, si nota una espressione mimica vaga, da ebete, come di persona in preda a qualche sbalordimento. espressione che sua madre ci ha assicurato non aver mai riscontrato nella figlia prima di questa malattia.

L'esame della sensibilità tattile, termica, dolorofica riesce normale. Il gusto, l'odorato e l'udito sono pure normali; la vista sembra diminuita. L'esame oftalmoscopico, praticato dal dott. Chiarini, mostra in ambedue gli occhi: pupille pallide, a contorni molto netti, vene turgide, arterie assai sottili. L'O. ritiene, in base a questo reperto, trattarsi di ambliopia da chinino.

Dei riflessi, l'irideo è normale alla luce e all'accomodazione, il faringeo debole. I riflessi cutanei sono deboli e pigri. Negli arti superiori mancano i riflessi

muscolari; i riflessi patellari sono normali, divengono esagerati però dopo i tentativi di camminare. Non vi è clono del piede.

Il linguaggio mostra sempre le stesse alterazioni.

Si continua il chinino *per os*, si aggiunge la somministrazione della mistura del Baccelli.

22 novembre. Non si hanno grandi cambiamenti nell'esame obiettivo. Però l'atassia negli arti superiori è assai diminuita e l'inferma può mangiare da sè, mentre sino adesso si era stati costretti ad imboccarla. Anche la forza muscolare negli arti superiori, benchè diminuita sempre in confronto alla norma, è un poco cresciuta.

Messa in piedi, si notano ancora nel corpo della ragazza oscillazioni iniziali, ma dopo poco essa riesce a reggersi bene, anche senza guardare al suolo e a gambe ravvicinate. Facendole allora chiudere gli occhi non si nota il sintoma di Romberg. Però l'andatura è sempre a piccoli passi, a gambe un po' divaricate, barcollante, da ebbro, impossibilitata a seguire una linea retta. I disturbi della parola sono invariati.

22 dicembre. Sino ad oggi la ragazza non ha avuto più alcun accesso febbrile, nè ha presentato fenomeni nuovi. Dei già notati persistono i disturbi del linguaggio, e cioè voce meno nasale ma sempre bradiartria e un difetto nella pronuncia delle dentali e linguali, meno delle labiali. L'andatura è quasi normale perchè non residua che un leggero divaricamento delle gambe quando la ragazza cammina e non si ha più l'andatura da ebbro. Anche ad occhi chiusi cammina bene. Però si stanca presto e si nota dopo un cammino anche di breve durata una accentuazione dei riflessi rotulei. Non vi è mai clono del piede. La forza muscolare è aumentata. È quasi scomparso il nistagmo. Fisionomia invariata. Esce dall'ospedale.

Non si sono potuti esaminare i disturbi della scrittura, perchè l'inferma è illetterata. L'esame elettrico non fu potuto mai praticare per mancanza del materiale necessario (!)

Dal dicembre 1899 al 1904 la ragazza ha sofferto due altre volte per infezione malarica. Ma sembra che questa non sia stata grave e che, nè durante i periodi febbrili, nè dopo, abbia presentato sintomi simili a quelli che presentò nel 1899, nè che si sieno aggravati in alcun modo i disturbi residui. Nel luglio 1904 ha avuto ancora febbri malariche di modica intensità. È andata a marito e attualmente (aprile 1905) ha una bambina di un anno che è di ottima salute.

3 aprile 1905. Movimenti dei bulbi oculari completi in tutte le direzioni; assenza di nistagmo. Facciale superiore e inferiore normale; perfetti i movimenti della lingua, senza tremori fascicolari nè fibrillari. Movimenti attivi e passivi negli arti superiori e inferiori normali. Forza muscolare in giusta proporzione alla età, al sesso e alla costituzione. Deambulazione perfetta, anche ad occhi chiusi. Non sintoma di Romberg, nè senso di vertigine. Sensibilità tattile, termica e dolorifica integra ovunque. Senso muscolare normale, assenza di ogni atassia. Riflessi cutanei pigri; i muscolari mancano negli arti superiori; i rotulei sono deboli, ma si accentuano leggermente dopo che la ragazza ha camminato a lungo.

Permane un discreto disturbo della parola; la voce non è più nasale ed è meno ineguale, ma è difettosa sempre, come all'uscita dall'ospedale nel 1899, la pronuncia delle dentali e linguali, meno delle labiali.

Condizioni generali ottime; è scomparsa l'anemia; residua un modico tumore di milza.

L'esame elettrico riesce negativo. L'espressione del viso è sempre un poco da ebete, nonostante che l'intelligenza, in rapporto con l'istruzione della ragazza, sia perfetta.

*
* *

Le note cliniche presentate dalla nostra inferma, che ci serviranno per stabilire la diagnosi di sede, all'infuori dei sintomi iniziali gravi generali, in dipendenza del grave attacco malarico, sono dunque le seguenti:

All'inizio della sindrome nervosa (riferendoci, s'intende, ai primi momenti

nei quali fu possibile un esame metodico): decubito a preferenza sul lato destro, impossibilità di mettersi a sedere o di tener sollevato, se non per pochi istanti il capo; midriasi, nistagmo, stanchezza rapida, dopo il primo esame, di qualsiasi movimento muscolare (occhi, facciale, lingua, arti), difficoltà e anche impossibilità della deglutizione dopo la prima prova, rilasciamento muscolare generale; sensibilità normale, riflessi presso a poco normali, impossibilità di emettere qualsiasi suono articolato; facile emotività, ritenzione dapprima, poi perdita di urina e di feci.

In seguito comincia la possibilità per la malata di mettersi a sedere sul letto, ma nei primi giorni non può mantenersi in questa posizione, nè col capo eretto e subito ricade, per lo più in avanti. I movimenti sono a scatto, asinergici.

Non si notano paralisi o paresi in alcun muscolo, ma esauribilità muscolare negli occhi, nel facciale e nella lingua; si ha impossibilità di prendere gli oggetti dapprima, dipoi disordine nell'atto di afferrare o posare qualsiasi cosa. Dopo parecchi giorni possibile appena la stazione eretta, ma ad ogni movimento si ha scuotimento di tutto il corpo, oscillazioni del capo e contrazioni nei muscoli della faccia. Quando la deambulazione diviene possibile, essa è caratteristicamente ebbriosa. L'inferma torna a parlare, ma con evidente scandimento e con difetto di alcune consonanti. Sensibilità e organi dei sensi integri. Riflessi deboli; il patellare diviene esagerato dopo la fatica del cammino. Non più disturbi psichici, nè rettali o vescicali.

All'egresso dall'ospedale, quasi tutti i sintomi nervosi sono scomparsi: ma persistono, di quelli della parola, la bradiartria e il difetto nella pronuncia delle dentali e delle linguali. L'inferma nota ancora una facile stanchezza, e con questa l'aumento dei riflessi rotulei, ma l'andatura è tornata normale.

Dopo circa sei anni dell'antica sindrome nervosa residua ancora l'aumento del riflesso patellare dopo un lungo cammino e pressochè invariata la disartria. L'espressione del viso è sempre un po' da ebete; tutto il resto è normale.

Abbiamo dunque la storia di una ragazza la quale, dopo un grave attacco di febbre malarica, ha presentato una sindrome nervosa complessa e ancora, dopo sei anni, mostra alcuni disturbi residuali.

Noi esamineremo questi e i precedenti, ma innanzi tutto vogliamo stabilire non esservi alcun dubbio che essi si sieno sviluppati sotto l'esclusiva dipendenza della malaria. È vero che, nè all'ingresso all'Ospedale, nè nei giorni successivi, sino a quattordici giorni dopo, l'esame del sangue mostrò forme parassitarie malariche, ma è da considerare che la malata aveva avuto generosa somministrazione di chinino; che spesso, nelle forme estivo-autunnali, il reperto del sangue è scarsissimo e anche nullo e che bisogna ripetere moltissime volte l'osservazione prima di poter riscontrare una ameba malarica. Nel nostro caso neppure il sangue della milza dimostrò la presenza di parassiti, ma l'aver ritrovato dei granuli di pigmento melanico entro i globuli bianchi bastava per togliere ogni dubbio. Nè deve meravigliare il reperto negativo per i plasmodi, anche nel sangue splenico. Ascoli e Mariotti-Bianchi, trovandosi a Grosseto con la Commissione governativa per lo studio della malaria, osservarono un caso di perniciosa comatosa con esito letale rapidissimo in un giovane di 20 anni. Ebbene, mentre l'esame del sangue praticato all'ingresso all'ospedale (il giorno precedente la morte), aveva fatto rilevare numerose forme anulari estivo-autunnali, alla autopsia si rilevarono bensì le alterazioni classiche dei morti di perniciosa, ma nè il sangue, nè il midollo osseo, nè la milza, nè la sostanza cerebrale, all'esame microscopico mostrarono alcun parassita malarico! Fu osservato soltanto molto pigmento me-

lanico, libero o entro i globuli bianchi e nei capillari cerebrali sopratutto. In questo caso « la scomparsa dei parassiti doveva senza dubbio attribuirsi alla intensa cura chininica praticata, la quale era servita ad uccidere i parassiti, mentre le alterazioni prodotte dalla malattia erano già tali da essere sufficienti a provocare l'esito letale » (1).

Lo stesso può ammettersi essere pressochè avvenuto nella nostra inferma e così si può spiegare il reperto negativo del sangue periferico e l'assenza di vere forme parassitarie anche nell'unico esame del sangue splenico. Ma la scomparsa dei parassiti non dovè essere assoluta, perchè, dopo quattordici giorni di apiressia, gli accessi febbrili ricomparvero: quindi si deve ammettere che forme parassitarie, rappresentate da un certo numero di spore depositate nella milza e nel midollo osseo, rimaste per tutto il periodo di apiressia in uno stato di vita latente, si sieno in seguito sviluppate (2). E, durante gli accessi febbrili, non soltanto dal sangue del dito potè finalmente aversi un reperto positivo di forme estivo-autunnali, ma i disturbi nervosi tornarono ad essere più accentuati.

Escludiamo senz'altro che al chinino stesso, largamente usato, fossero da attribuirsi tutti o parte (se si eccettua la lieve ambliopia) dei sintomi notati, sia perchè essi comparvero con un quadro ben diverso da quello che si ha nelle intossicazioni chiniche, sia perchè, nonostante che l'uso del chinino sia stato ininterrottamente continuato per molto tempo, i disturbi andarono progressivamente attenuandosi sino a scomparire per la massima parte.

Riconosciuta per certa nel nostro caso l'origine malarica dei fenomeni nervosi osservati, dobbiamo ora vedere se la sindrome presentata sia comune a riscontrarsi in conseguenza della malaria e a quale parte del sistema nervoso vadano riferite le alterazioni morbose che questa sindrome producono.

Che il quadro per sè già fosse noto da tempo lo dimostrano gli antichi scrittori sulla malaria, maestri di osservazione, ai quali non era sfuggito che in soggetti colpiti da infezione palustre, nell'estate o nell'autunno, si poteva osservare un insieme sintomatico grave e complesso da dare un vero stato pernicioso. E così lo troviamo descritto dal Notarianni (3), con la più esatta minuziosità di particolari: « Essenzial carattere di questa febbre sono una debolezza estrema, un totale abbandono delle forze muscolari..... Una voce tremola e fioca, una tarda articolazione, uno sguardo fiso, un languidissimo girar di ciglia, un'impotenza di porgere il polso al medico, un avvilimento di animo eccessivo, ... la mollezza delle carni..... Se rispondono, sillabano e balbettano con una voce cupa e tremante,..... guardano attoniti e sbigottiti e in atto di voler dire molte cose e nulla dicono. Piangono spesso e subito si rasserenano..... nè possono muovere un passo fermi e senza pericolo di cadere. Nel bere loro ricade la mano sul petto..... ».

Quale descrizione più esatta di questa? Tutto è notato: la miastenia, l'atonia

(1) MARIOTTI-BIANCHI. *I centri nervosi in un caso di perniciosa comatosa.* Policlinico, sez. pratica, 1902.

(2) MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *Sulle febbri malariche estivo-autunnali.* Bull. della R. Accademia med. di Roma, 1892, fascicolo V.

(3) NOTARIANNI, loco cit.

muscolare, il pianto spontaneo, il disordine della parola e del cammino, sì che par di leggere la storia della nostra malata nei primi giorni di degenza all'ospedale.

Il Notarianni non dice quale fosse l'ulteriore evoluzione di questo quadro morboso, quali sintomi si dileguassero per primi e quali fossero più ostinati, ma ciò nulla toglie all'importanza dell'osservazione; si deve pensare poi ch'essa era fatta in un tempo nel quale ci si occupava sopratutto del periodo pernicioso e questo era definito a seconda dell'aspetto degli infermi e non certo riferito a localizzazioni nervose speciali delle quali non si avevano cognizioni.

Il Puccinotti, riportando le citate parole del Notarianni, richiama su questa speciale forma di perniciosa tutta l'attenzione dei medici, il che proverebbe come anch'egli pensasse che facilmente poteva passare inosservata o essere disconosciuta.

E posteriormente infatti questo quadro morboso non viene più preso in considerazione nel suo insieme caratteristico. Sfugge in molte osservazioni, anche là dove più era evidente, il carattere fondamentale astenico dei fenomeni nervosi osservati e le osservazioni stesse vengono perciò erroneamente riportate al quadro della sclerosi a piastre o definite con denominazioni sintomatiche, come: infezione malarica grave con titubazione cerebellare, ovvero perniciosa con sintomi bulbari e cerebellari, o simili, ma senza fare nessuna indagine sulla possibilità e sulla importanza di una vera lesione cerebellare.

Bisogna arrivare al 1901, per trovare in due lavori, uno di Pansini, l'altro di Schupfer, pubblicati quasi contemporaneamente, osservazioni nelle quali sia messo in luce nel suo insieme caratteristico il quadro che ci interessa e studiata la sua localizzazione. Ma su questa i due autori non si trovano completamente d'accordo perchè mentre il Pansini, riportando quattro suoi casi (1), stabilisce l'esistenza di una sindrome cerebellare « avente figura propria tra le neuropatie da malaria » e attribuisce unicamente a lesioni del cervelletto i disturbi presentati dai suoi infermi, Schupfer (2), riferendo sei casi da lui osservati, simili nelle linee generali e solo nei particolari dissimili tra loro e da quelli del Pansini, conclude che, sebbene alcuni meno complessi possano essere spiegati con una lesione cerebellare, considerandoli nel loro insieme, egli preferisce riportarli tutti al quadro della *poliencephalitis haemorragica* di Wernicke, nelle due varietà *superior* o *inferior*. Egli dice che a questa conclusione è portato dal ritenere che nei suoi casi si tratti di « lesioni che *per sede* corrispondono a quelle della poliencefalite e che sono le predominanti e spesso le uniche »; però dichiara: « non ammettiamo affatto che l'analogia clinica (con la *poliencephalitis superior* o *inferior acuta*) ci obblighi a riconoscere una analogia anatomo-patologica, mentre anzi i reperti necroscopici (?) la escludono senz'altro ».

---

(1) PANSINI. *Su di una sindrome cerebellare con anartria da malaria acuta.* Rif. medica, 1901; 16-22 novembre.

(2) SCHUPFER, *Sopra alcuni disturbi nervosi nei malarici.* Bull. della R. Accad. medica di Roma; adunanza del 7 luglio 1901.

Lo stesso Schupfer torna sull'argomento in una successiva pubblicazione (1), a breve distanza dalla prima, riferendo un'altra osservazione affine alle precedenti, e in questa e in quelle riconosce un « fulcro fenomenico » caratteristico (atassia cerebellare, nistagmo, oscillazione del tronco e un certo grado di disartia) che impartisce a questi casi una fisonomia speciale, e per la quale è costretto, nel riportare le conclusioni del primo lavoro, a modificarle leggermente aggiungendo, come riporteremo in appresso, che si debba ammettere la presenza di una « profonda » lesione del cervelletto, dovuta alla stessa *poliencephalitis*, lesione che non ci sembra fosse sempre disposto ad ammettere precedentemente (2).

Il « fulcro fenomenico » citato dallo Schupfer spicca evidente nella nostra osservazione, come in quelle del Pansini, ma noi — e ciò non solo per il nostro caso, ma per tutti — ai sintomi ricordati componenti questo fulcro aggiungiamo la speciale forma di miastenia, sulla quale particolarmente insisteremo perchè ad essa sono legati molti sintomi di questi infermi. Per non ripeterci inutilmente non riporteremo le storie delle osservazioni di Schupfer, nè quelle di Pansini, le quali ultime specialmente riproducono un quadro morboso cerebellare allo stato di purezza assoluta, senza altri sintomi accessori degni di discussione. In quelle di Schupfer invece, ma non in tutte, alcuni sintomi accessori si riscontrano, come paresi (o esauribilità?) di qualche muscolo innervato dai nervi cranici, o lievi disturbi negli arti, che potrebbero dar luogo a discussione, ma che, come diremo, soltanto pochissimi non si possono egualmente riferire al quadro generale o, in altri termini, alla lesione del cervelletto.

Posteriormente al lavoro di Pansini e ai due di Schupfer, si ha un'osservazione di Luzzatto del 1903, a Grosseto, di un caso di « perniciosa con sindrome cerebellare ed anartria » (3), in una ragazza di 20 anni, e anche in questo caso i disordini nervosi sono perfettamente simili a quelli della nostra malata, senza paralisi nè paresi di nessuna specie. Si ebbero soltanto lievi alterazioni della sensibilità dolorifica, ma lo stesso A. non dà importanza a questo disturbo perchè fu « affatto transitorio e fu osservato in un tempo nel quale la psiche era notevolmente depressa ». Peraltro l'A., pure ricordando come anch'egli in altro caso (4) a lui occorso di perniciosa con emoglobinuria abbia visto gremita la sostanza bianca del cervelletto e dei peduncoli cerebellari di emorragie puntiformi e riconoscendo che ciò possa spiegare la prevalenza dei sintomi cerebellari, conclude ammettendo nella riferita osservazione « alterazioni circolatorie nel cervello, nel mesencefalo e nel bulbo, differenti soltanto per gradi da quelle delle perniciose ».

Noi invece, come il Pansini, riteniamo essersi trattato nel nostro caso di pure lesioni cerebellari e crediamo altrettanto doversi ammettere per il caso del Luzzatto e — in modo esclusivo o per alcuno soltanto prevalente — per quelli

(1) SCHUPFER. *Ulteriore contributo allo studio dei disturbi nervosi e delle nevriti malariche, con particolare riguardo alla loro patogenesi.* Il Policlinico, sez. medica, 1902.
(2) Loco cit., pag. 572.
(3) LUZZATTO. Riforma medica, 1904, n. 15.
(4) LUZZATTO. *Emoglobinuria familiare in malarici.* Riforma medica, 1903, n. 6.

di Schupfer, come per altri simili antecedenti che ai nostri paragoneremo in appresso e che sono stati in diverso modo definiti.

Certamente, per provare la verità delle nostre ipotesi, sarebbe stato importantissimo citare qualche reperto necroscopico di malarici che in vita avevano presentato una sindrome nervosa simile a quella che c'interessa. Ma questo appoggio ci manca, perchè nei malarici gravi la morte si ha assai spesso mentre perdura lo stato comatoso: nessun reperto necroscopico possediamo di malarici morti *dopo* aver presentata completa la sindrome che noi consideriamo (1).

Schupfer cita, nel suo secondo lavoro, un caso da lui osservato di un ragazzo di quindici anni, morto rapidamente in seguito a un attacco pernicioso, all'autopsia del quale ritrovò poche emorragie puntiformi nella sostanza bianca dei lobi frontali e invece il cervelletto gremito di queste emorragie, ma *tutte nella sostanza grigia*. Non fu fatto un esame microscopico completo. Durante il breve tempo nel quale questo ragazzo fu all'Ospedale, l'A. aveva notato: ventre avvallato, nuca rigida, carpologia, iperestesia, anisocoria, ma, naturalmente, si comprende come non fosse possibile ritrovare, in quelle condizioni, i segni certi d'una localizzazione nervosa speciale, come si sarebbero veduti se l'attacco pernicioso fosse stato superato; nel qual caso lo stesso Schupfer dichiara che si sarebbe osservata « una *classica sindrome cerebellare* ».

Bisogna pur dire però che, come in quest'ultima osservazione, così in tutte le autopsie di malarici morti con sintomi perniciosi, si è trascurato di fare un esame completo, microscopico, del cervelletto (Schupfer medesimo lo rimprovera al Chiarini): non si è andati mai più in là della constatazione delle emorragie puntiformi, sicchè possibili lesioni istologiche sono passate certamente inosservate. Ma aggiungiamo anche che, ammettendo la teoria tossica per spiegare molti dei disordini nervosi malarici, non si può negare che, sia pure ad un esame minuzioso, molte lesioni non sarebbero *oggi* dimostrabili oltre quelle note delle emorragie puntiformi già dette e delle alterazioni endoteliali e, nei casi gravi, delle alterazioni degli elementi nervosi, che, secondo noi, se ricercate, si devono trovare anche nel cervelletto.

Ad ogni modo, poichè i dati anatomici, che a noi sarebbero utili, fanno difetto, vediamo se nello studio anatomo-patologico di altre infermità cerebellari si riscontrano fatti che possano poi essere addotti a favore dell'ipotesi che una pura lesione del cervelletto basti a spiegare la sindrome nervosa da noi osservata e che ad essa possano riferirsi anche molti dei sintomi che alcuni vorrebbero riportare a lesioni di sede diversa. E noi crediamo di trovare la prova di questa ipotesi nell'esame dei casi fin qui pubblicati sotto il nome di atassia cerebellare ereditaria di Marie, di atrofia olivo-ponto-cerebellare di Déjerine e

(1) Avevamo già scritte queste pagine quando abbiamo letto nell'ultimo lavoro di ASCOLI, sulle « *successioni morbose della malaria* » (pubblicato nel Policlinico s. a.), ch'egli « all'autopsia d'un pernicioso che aveva presentato molti dei sintomi imputabili a deficienza cerebellare ha trovato la sostanza corticale sia del cervello, sia del cervelletto, piuttosto scura e con i capillari ricchi di parassiti, mentre la sostanza bianca era tutta cosparsa di emorragie ».

L'A. però non dice di più delle parole qui riferite, nè sui disturbi nervosi osservati, nè sull'esame istologico dei centri nervosi nel suo caso.

Thomas e di tutti gli altri in generale di arresti di sviluppo o di atrofie del cervelletto.

Infatti se per lo studio delle atrofie cerebellari noi sappiamo che le atrofie corticali degli emisferi cerebellari, oltre ad un'atrofia corrispondente nella sostanza bianca di questi, portano atrofia nei peduncoli cerebellari medi, atrofia nel ponte, nelle olive bulbari, atrofia parziale dei corpi restiformi e, quando, o contemporaneamente alla corteccia, o isolatamente, è attaccato il nucleo dentato, atrofizzano i peduncoli cerebellosi superiori, il tubercolo quadrigemino posteriore dello stesso lato, il nucleo rosso incrociato, il talamo e anche l'emisfero cerebrale opposto (1), è facile comprendere come un'alterazione di qualunque altro genere, sia pure un'intossicazione, con lesioni oggi non dimostrabili, se non con i comuni reperti ricordati, che colpisca il cervelletto, possa far risentire i suoi effetti sopra tutte le vie da questo centro comune irradiantesi e sopra gli altri centri nervosi con i quali queste vie di conduzione cerebellare vanno a mettersi in rapporto, senza che questi centri siano primitivamente colpiti.

(*Continua*).

II.

Sulla ptosi palpebrale consensuale

per il dott. A. GIANNELLI

Docente di psichiatria e clinica psichiatrica nella Università di Roma
Medico primario nel Manicomio.

Il fenomeno che ha richiamato la mia attenzione e del quale non si trova cenno nella letteratura, secondo quanto mi è stato possibile ricercare, consiste nel fatto, constatato in due casi, della ptosi che si manifesta nel lato destro quando viene abbassata passivamente la palpebra superiore sinistra.

Si tratta di due donne, una affetta da demenza paralitica, l'altra da una lesione cerebrale di natura e di sede ancora incerta; amendue hanno perdita della visione (amaurosi) a destra, con ipoptosi in questo stesso lato. Nella prima l'amaurosi è dovuta ad atrofia grigia, nella seconda l'esame oftalmoscopico è stato negativo; di più, in questa vi è una paralisi periferica dei muscoli innervati dal 7° paio, per lesione recente del faciale, in seguito ad un atto operativo praticato sulla mastoide. Date queste condizioni, in qualunque momento si abbassi *passivamente* la palpebra superiore sinistra, subito

(1) V. Colucci. *Malattie del cervelletto* nel *Trattato italiano di patologia e terapia medica* del Maragliano, pag. 223. Ciò è dimostrato anche dalle osservazioni di Gudden e di Luciani, per quel che riguarda l'atrofia delle olive, e da quelle di Mingazzini e dei coniugi Déjerine per i rapporti tra nuclei rossi, talamo, peduncoli cerebellari superiori e nucleo dentato.

la palpebra superiore dell'occhio del lato opposto si abbassa tremolando, fino a chiudere del tutto l'occhio amaurotico; donde il nome che ho dato al fenomeno, di ptosi consensuale.

Contemporaneamente all'abbassarsi di questa palpebra, il bulbo oculare destro ruota in dentro ed in basso, e nel secondo caso la pupilla destra si dilata. Il fenomeno si osserva anche se invece di abbassare passivamente la palpebra superiore sinistra (occhio sano), si copre colla mano quest'occhio in modo da impedire la visione.

Appena si lascia libera la palpebra superiore sinistra (occhio sano), le due palpebre si sollevano insieme, il bulbo oculare destro (amaurotico) ruota in alto ed in fuori, e, nel secondo caso, le due pupille si restringono.

Sulla produzione del fenomeno nulla vale l'intervento attivo delle pazienti per impedirlo, come pure a nulla riescono gli sforzi che esse fanno per sollevare la palpebra superiore destra quando è caduta.

Tutte e due le malate non riescono a chiudere volontariamento *solo* l'occhio destro (amaurotico), e chiudono invece bene *isolatamente* l'occhio sinistro (sano), e sono capaci di persistere in tale posizione qualche tempo (10-15 secondi), senza che allora si produca la ptosi dal lato destro.

Il *musculus levator palpebrae* è il vero muscolo per mezzo del quale viene elevata la palpebra superiore: esso parte, come è noto, dalla periorbita, sopra il forame ottico, e va ad inserirsi alla superficie anteriore della cartilagine tarso ed alla cute della palpebra istessa. Uno strato di fibre prevalentemente liscie, *musculus palpebralis superior*, si inserisce all'orlo superiore del tarso istesso. E' il tono proprio dei due muscoli detti che mantiene sollevata, allo stato di veglia ed in condizioni normali, la palpebra superiore: essi sono innervati, il *musculus levator palpebrae* dall'apposita diramazione dell'oculomotore comune, il *musculus palpebralis superior* dal simpatico, il quale innerva pure il corrispondente *musculus palpebralis inferior*.

L'antagonista del *musculus levator palpebrae* e dei due muscoli *palpebrales* suddetti è il *musculus orbicularis*, innervato dal faciale, e distinto nelle sue parti extraorbitale, orbitale, palpebrale, ciliare, subtarsale, lagrimale posteriore o di Hörner e lagrimale anteriore.

Ora nei casi di paralisi del simpatico la palpebra superiore si mantiene elevata solo per azione del *musculus levator palpebrae;* la palpebra inferiore invece viene un poco sollevata per il tono proprio del *musculus orbicularis*, essendo venuta meno l'energia antagonista del *musculus palpebralis inferior*. Nei casi invece di paralisi del *musculus orbicularis* la palpebra superiore apparisce più sollevata per il tono proprio dei muscoli *levator palpebrae* e *palpebralis superior*, mentre la palpebra inferiore cade per il proprio peso e per la predominante azione del *musculus palpebralis inferior*.

Ciò premesso è da rilevare che nelle due osservazioni nelle quali è stato messo in rilievo il fenomeno della ptosi consensuale, non si manifesta mai alcuna contrazione del muscolo orbicolare sia nel lato destro che in quello sinistro. E la nessuna partecipazione del muscolo orbicolare nella produzione della ptosi palpebrale consensuale è dimostrato poi dalla esistenza della paralisi di tutti i muscoli innervati dal faciale destro in una delle sue osservazioni.

Ho eseguito una serie di ricerche su 300 donne e 50 uomini (nei quali la innervazione oculare era normale) per esaminare cosa avvenga eseguendo gli artifici detti, cioè coprire colla mano uno dei bulbi oculari, in modo da poter controllare di lato lo stato dell'occhio coperto, oppure abbassare passivamente una palpebra superiore. All'atto dell'applicazione della mano avanti un bulbo ho constatato spesso un rapido abbassamento delle due palpebre superiori, completo e fugace, ripetuto 2-3 volte; in seguito esse rimangono tutte e due completamente sollevate.

Abbassando passivamente la palpebra superiore di un lato nei sani ho constatato lo istesso rapido e fugace abbassarsi per 1-2-3 volte della palpebra superiore del lato opposto, mentre in quella tenuta abbassata con due dita, si avvertono piccole scosse dell'istesso ritmo; poi la palpebra superiore libera rimane completamente sollevata, e nessun cambiamento si nota nella estensione e nella forma della rima palpebrale.

Per quel che riguarda la chiusura attiva di uno dei due occhi è nota la incapacità di molti uomini ad eseguirla. Le ricerche del Boiadjew su tale quesito concordano nel risultato con altre praticate da me, « che è più frequente la capacità di chiudere isolatamente l'occhio sinistro ».

Ora, secondo Onanoff, in coloro che non sono in grado di chiudere isolatamente l'occhio di un lato, esisterebbe un disturbo visivo in quel bulbo che più facilmente si può chiudere; l'occhio sano cioè non si chiuderebbe, rimanendo aperto per apprezzare i possibili stimoli dannosi; mentre l'altro occhio, non capace di tale funzione, può abitualmente essere chiuso dal paziente. Tale interpretazione non si adatta alle due osservazioni che costituiscono oggetto della presente nota; nessuna delle due malate era in grado di chiudere attivamente *solo* l'occhio destro (amaurotico); mentre invece tutte e due chiudevano bene attivamente *solo* l'occhio sinistro, cioè quello sano; vale adire in esse si produceva il contrario di *ciò* che avrebbe dovuto avvenire secondo Onanoff.

Ho accennato come in uno dei casi di ptosi consensuale, l'abbassamento della palpebra superiore è preceduto da una manifesta dilatazione della pupilla destra; e quando poi si fa cessare la ptosi, si vede che, mentre avviene la elevazione delle due palpebre ed il bulbo oculare destro riprende la sua posizione, i due fori pupillari si restringono.

Tale fatto fa ricordare sia i due casi di Sidney Philipps dove l'elevazione delle palpebre era accompagnata da una contrazione pupillare, ed in-

versamente all'abbassamento delle palpebre si associava una dilatazione delle pupille, che quelli di Salzmann e di Rampoldi nei quali le oscillazioni ritmiche dell'elevatore della palpebra paralizzata, erano associate a movimenti costrittivi dei fori pupillari.

La interpretazione delle variazioni nei diametri pupillari è ovvia in uno dei miei casi; essa è la espressione della reazione consensuale dell'iride.

Appena si pone uno schermo avanti l'occhio sinistro, nel quale la visione è normale, od appena si abbassa la sua palpebra superiore, si produce subito la dilatazione consensuale nell'occhio destro, seguìta poi dalla caduta della palpebra superiore; mentre, quando si libera l'occhio sinistro, lo stimolo luminoso cade nuovamente su questa retina, e determina il restringimento della pupilla sinistra e quello consensuale della destra. Nell'altro caso le modificazioni pupillari non avvengono, perchè vi è iridoplegia dovuta alla malattia da cui è affetta la paziente (paralisi progressiva).

Il fenomeno da me rilevato della ptosi consensuale richiama quello che fu illustrato dal Pacetti qualche anno fa, e che il Mello-Vianna denominò « ptosi a bascuglia ».

Il sintoma del quale si occupò il Pacetti consiste nel fatto che, in alcuni casi di paralisi unilaterale del terzo paio, mentre all'esame binoculare è impossibile agli infermi di sollevare la palpebra superiore, tale movimento avviene con facilità se si applica una mano sopra l'occhio sano. E fino a che la mano rimane in tale posizione, l'occhio perdura aperto per un tempo indefinito; non appena si toglie però la mano, la ptosi si ripresenta colla primitiva intensità.

Questo fatto recentemente è stato da Wilbrand e Sänger riferito all'azione del muscolo frontale. Nella chiusura dell'occhio sano tutta l'energia volitiva e la capacità di sforzo si svolgerebbe nel muscolo frontale di un lato, il quale produrrebbe colla sua maggiore contrazione la elevazione della palpebra superiore. Se tale osservazione può adattarsi al caso osservato da questi due autori, essa non conveniva ai casi studiati dal Pacetti. Io ebbi occasione di esaminare tutte le osservazioni che furono oggetto di indagine del Pacetti, e non notai mai la partecipazione più lieve del muscolo frontale alla produzione del fenomeno.

Il Pacetti invece nella ricerca delle condizioni necessarie per la produzione del sintoma da esso studiato, arrivò alla conclusione che la presenza della ptosi a bascuglia, è legata alla origine nucleare ed unilaterale di quelle paralisi del terzo paio nelle quali essa si verifica, senza per altro che la sua mancanza permetta di escludere tale origine.

Il Pacetti partendo dalla considerazione che la perfetta sinergia dei movimenti oculari ha per effetto, in ultima analisi, di far cadere le due immagini sopra punti omologhi della retina, e permetterne così la fusione corticale,

era proclive a considerare nel fenomeno della ptosi a bascuglia uno di quei processi di autoregolazione, dei quali si mostra così ricca la fisiologia e la patologia del sistema nervoso. Il sollevamento cioè permanente della palpebra dell'occhio che ha alcuni muscoli esterni paralizzati, come accade nelle paralisi oculari nucleari, avrebbe prodotto una diplopia oltremodo incomoda, della quale alcuni infermi cercano liberarsi chiudendo artificialmente uno dei due occhi. Quindi la utilità di tenere aperto l'occhio malato sorge soltanto quando è soppressa in qualche modo una delle due immagini. E l'abbassamento della palpebra superiore dell'occhio sano realizza questa condizione: ed è così che, cessando la necessità della ptosi nell'occhio colpito da oftalmoplogia, la palpebra superiore di questo bulbo oculare si solleva.

Questo modo di interpretare la produzione della ptosi a bascuglia trova una base nella constatazione già fatta dal Pacetti nei suoi casi e ripetuta in un altro da me osservato, che coprendo colla mano l'occhio sano, non è necessario tenere abbassata la palpebra corrispondente, perchè la palpebra del lato opposto si sollevi immediatamente.

Tale interpretazione parrebbe adattarsi anche al fenomeno da me messo ora in rilievo, della ptosi consensuale. In amendue le pazienti era abolita, come ho detto al principio di questa nota, la funzione visiva dell'occhio nel quale si produce la ptosi consensuale: così che il solo fattore che può chiamarsi in causa nella produzione del fenomeno, è la soppressione della visione. Sia coprendo colla mano l'occhio sano, sia abbassandone passivamente la palpebra superiore cessa completamente la percezione visiva, perchè l'altr'occhio è amaurotico. Ora, data la grande dipendenza dei movimenti oculari dalla sfera visiva (Knies), è probabile che, coll'artificio suddetto, si produca una diminuzione nella innervazione *già lesa* degli elevatori delle palpebre; ed allora lo stimolo trasmesso al bulbo oculare amaurotico ed ipoptosico non sarebbe sufficiente a far rimanere sollevata la palpebra superiore di questo lato.

In quale punto potrà risiedere la lesione nel complesso sistema della innervazione dei bulbi oculari sarà stabilito dalle ricerche microscopiche che saranno da me eseguite in proposito, perchè, essendo avvenuta la morte di una delle malate, mi è stato possibile conservare il pezzo anatomico.

LETTERATURA.

BOIADJEW. *Le signe de l'orbiculaire de la paupière.* Génève, 1892.
KNIES. *Ueber centrale Lähmungen äusseren Augenmusk.* Arch. f. Augen.
MELLO-VIANNA. *Recherches cliniques sur les paralysies de muscles de l'œil.* Thèse de Paris, 1893.
ONANOFF. Gaz. med. 1892, 2 janvier N. C. XI, 548.
PACETTI. *Contributo alla sintomatologia delle paralisi oculari di origine nucleare,* Policlinico, 1895. Fas. 10.
ID. *Sulle paralisi funzionali dei muscoli oculari.* Policlinico, 1896.
RAMPOLDI. Annali di ottalmologia XIII, 5, 1884. Arch. f. Augenheilk., XV, 2, 204, 1885.
SALZMAM. Beiträge zur Augenheilk., XI, S. 19.
SIDNEY PHILIPPS. Ophth. Review, p. 86, 1887.
WILBRAND und SÄNGER. *Die Neurologie des Auges.* Wiesbaden, 1899-1900.

III.

MANICOMIO DI SANTA MARIA DELLA PIETÀ DI ROMA

Tic isterici nella funzionalità del centro di Broca

Tic e malattie mentali

Dott. FRANCESCO GIANNULI.

Nei trattati classici compilati sull'isterismo non v'è cenno di un quadro nosografico simile a quello che descrivo in questa mia nota clinica. In altro mio lavoro, pur riconoscendo l'alta importanza delle indagini psicologiche nella valutazione dei sintomi clinici di questa nevrosi, dissi più rispondenti alle finalità scientifiche le concezioni anatomiche del Sollier sulla patogenesi dell'isterismo. Nella mia pratica, invero, mi vado convincendo, che se non tutti, molti casi si presentano con sindromi periferiche le quali ci richiamano a localizzazioni cerebrali ben definite e ciò più specialmente in quelle che si riferiscono alla sfera psicomotrice.

Tali manifestazioni morbose sono validi argomenti in sostegno della concezione anatomica, altre prove si avranno in seguito quando le demarcazioni corticali della sfera sensitiva saranno meno incerte nel campo fisiologico ed anatomico. L'isterismo, quantunque sia una malattia molto nota, è sempre nuova rispetto al suo poliformismo clinico (1).

D.... M.... A.... 60ᵉ contadino, nativo di Spoleto. Padre morto in seguito a trauma; madre per infezione carbonchiosa, una sorella tubercolosa, un fratello morì per vaiolo. L'infermo ha avuto 7 figli che stanno tutti bene. All'età di 33 anni, in seguito ad un trauma, si iniziarono i sintomi morbosi. Trasportando un giorno un grosso legno, cadde supino, battendo fortemente il dorso e l'occipite. Rimase privo di sensi per parecchi minuti e potè riprendere il lavoro dopo circa una settimana di malattia. Trascorso un mese dalla caduta, lavorando, provò improvvisamente come una sensazione di scoppio nell'orecchio destro seguito da uno stato di obnubilamento della coscienza: come relitto perdè l'udito, da questo lato, per la durata di un anno circa. Trascorsi 18 mesi di benessere si iniziò una sensazione di

(1) Nel caso che riferisco fenomeni ticcosi sono circoscritti alla funzionalità della zona rolandica di sinistra e del centro di Broca.

ronzio all'orecchio con stato di ottundimento mentale; ricorse alle cure dell'otoiatra prof. De Rossi. In tale epoca perdè anche la potenza virile, ma guarì del tutto dopo quasi 5 mesi di cure.

All'età di 53 anni, in seguito ad un grave dispiacere morale, i fenomeni auricolari e l'impotenza si ripresentarono. Per consiglio di un Neuropatologo fece protratte applicazioni elettriche; la sindrome fu a preferenza caratterizzata da diplopia, da fatti irritativi retinici; come visione di anelli luminosi, di tele di ragno, di fosfeni, ecc. Dopo un protratto periodo di completo benessere, nel 1903, i sintomi a carico degli occhi e dell'orecchio si ripresentarono, provocati, a quanto ne dice l'infermo, da un lungo viaggio fatto in automobile. Per parecchi giorni fu afono e consecutivamente caratterizzarono il quadro morboso; tremori generali e prostrazione fisica. Quando potè riprendere il lavoro per 5 mesi stette bene; ma un giorno per ragioni professionali fece un faticoso e lungo percorso a piedi sotto una pioggia dirotta; nel dì seguente oltre ai soliti fenomeni elementari di cui si è fatto cenno innanzi, altri se ne aggiunsero a carattere più complesso che indussero la famiglia ed i sanitari ad internare il malato come pazzo. Ad un esame accurato fatto dal relatore, si ricavarono le note cliniche che si riportano qui per sommi capi.

L'esame delle note antropologiche del soggetto non fece rilevare caratteri di anomalia molto salienti, nè tali da avere una qualsiasi importanza con la malattia dell'infermo; ometto perciò dal riferire le note morfologiche ed antropometriche esistenti nel registro nosografico.

In rapporto allo stato generale: la nutrizione scadente, le mucose visibili pallide, tinta subitterica della sclera. Nulla a carico degli organi interni, tranne che i sintomi rivelabili all'ispezione ed all'ascoltazione di processi ateromasici dei grossi vasi e di quelli periferici. L'esame dell'urina fece rilevare tracce d'albumina ed abbondanza di fosfati ed urati.

Nei primi giorni di degenza al manicomio non si prestò il malato ad un esame metodico accurato. Colpiva ad uno sguardo d'insieme il succedersi ininterrotto di contrazioni clonico-toniche negli arti di destra con partecipazione del VII del medesimo lato. Nel decubito dorsale l'arto inferiore destro era tenuto semiflesso nell'articolazione dell'anca e del ginocchio di talchè la pianta del piede poggiava con tutta la sua superficie sul piano orizzontale del letto. L'arto superiore, flesso ad angolo ottuso nell'articolazione del gomito, era fortemente addotto sul tronco, la mano poggiava sulla regione ombellicale. L'angolo boccale destro stirato verso l'esterno, profonda la plica naso labiale, la rima palpeprale di sinistra più ampia di quella di destra. Inclinazione generale del tronco verso il lato destro. Dissi che questi arti erano animati da contrazioni clonico-toniche; queste nei primi giorni si succedevano con una rapidità straordinaria, mettendo il soggetto in uno stato di eccitamento generale, che era complicato dall'emissione quasi ininterrotta di monosillabi senza nesso, di proposizioni monche, di intercalari coprolalici, di bestemmie, ecc.: a tratti s'interpolavano recitazioni frammentarie di canzoni popolari pronunziate in gergo dialettale. La intensità e la frequenza delle contrazioni di destra, trascinavano nel disordine motorio consensualmente anche gli arti di sinistra, dimodochè nell'acme irritativo la ridda dei movimenti generali associandosi alle scariche verborroiche faceva acquistare al malato un aspetto nuovo, interessante. Tale stato durò per circa 48 ore, successivamente si andò maggiormente individualizzando a destra il disordine motorio, si ottenne in forma di lisi una maggiore chiarezza nella pronunzia e nella coordinazione verbale, di modochè si potè praticare un esame neurologico

Allo stato di riposo gli arti di destra paiono quasi tutti contratti paragonati a quelli di sinistra come si vede nella fig. I. A questa contrazione partecipano

pure i muscoli della metà destra del viso. Nella sfera motoria rispetto ai nervi cranici si notò soltanto una ipertonia nel campo di distribuzione del VII di destra; infatti nell'atto di digrignare i denti l'angolo boccale di destra si sollevava molto di più di quello di sinistra, la plica naso-labiale accentuava maggiormente in profondità la differenza che si notava anche allo stato di riposo. Completa era la protrusione della lingua che manifestamente deviava a destra ed identica deviazione presentava l'ugola nell'espansione degli archi palatini.

FIG. I.

I movimenti attivi degli arti superiori ed inferiori si eseguivano bene d'ambo i lati. Nella posizione estesa delle braccia in atto di chi giura, quello di destra si esauriva più facilmente, abbandonando prima dell'altro la posizione di esame. Nessuna resistenza si notò ai movimenti passivi. La forza era sensibilmente diminuita negli arti di destra, tanto che il dinamometro a D, segnò 20 a S. 50.

Esageratissima l'attività riflessa tendinea e muscolare nella metà destra del corpo, i riflessi addominali si provocavano facilmente, aboliti quelli plantari, presenti gli ascellari, abolito il faringeo e quello congiuntivale.

All'esame perimetrico con il perimetro di Landolt si è rilevato un restringimento concentrico per il bianco, per il rosso e per il verde; questo fenomeno è maggiormente sensibile a destra. La percezione dei colori per l'occhio destro è per gran parte falsata; il verde è percepito come turchino, il colore arancio come rosso, il rosa con le gradazioni del rosso, sono specificate esattamente;

in generale nelle gradazioni dei colori complementari, si hanno designazioni incerte e vaghe le quali richiamano sempre il colore fondamentale. La percezione è esatta invece nell'occhio sinistro; con la visione binoculare si ha la medesima incertezza nelle gradazioni della scala complementare.

All'esame dell'udito praticato col fischietto di Galton n. 2 il suono a destra è percepito alla conca; a sinistra si percepisce a mezzo metro di distanza. Poca differenza vi è col n. 6 e con le altre gradazioni del fischietto. La identica differenza è dimostrabile con l'esame al diapason. Rinne positivo.

All'esame dell'odorato, si rileva a destra iposomia per il muschio, l'essenza di rosa, il benzoino e l'assa fetida. A sinistra vi è percezione e designazione giusta nell'attributo percettivo.

Reazione eguale da ambo i lati annasando l'ammoniaca.

Le identiche differenze si ripetono per i sapori saggiando con soluzioni di prove, dolci, amare, acide, salate, le due metà della lingua.

La sensibilità generale presenta iperestesia sinistra e una emianestesia tattile, termica, dolorifera, barica e stereognostica a destra. Bisogna però eccettuare una zona di iperestesia, che aveva sede nella regione dell'ipocondrio di destra a contorni ovolari con diametro massimo di circa 12 cm., zona la quale al semplice contatto della biancheria determinava dei riflessi angiospastici generali nel viso del paziente e delle scariche motorie che caratterizzavano la specificità del quadro clinico dal soggetto presentato. Un'altra area della medesima natura, approssimativamente della medesima ampiezza, esisteva sulla natica destra. Premendo però in tale regione non si provocano i medesimi riflessi motori come con la prima.

A questo punto credo opportuno descrivere il fenomeno che destò il maggiore interesse nell'osservatore, fenomeno che da circa un anno è divenuto quasi abitudinario nel soggetto, voglio parlare della scarica verborroica.

Essa è preceduta da un senso soggettivo di strappamento nella natica destra in corrispondenza della zona iperestesica, tale senso di strappo passa nell'ipocondrio destro, allora immediatamente si determina una contrazione tonico-clonica dell'arto superiore destro, in modo che questa descrive colla mano un arco di cerchio in avanti, la mano nella spinta in avanti che riceve l'avambraccio semiflesso; molte volte si solleva fino a livello del mento, di talchè sembra che il malato voglia portare la mano alla bocca. Quasi contemporaneamente si ha un lieve movimento consensuale di flessione dell'arto inferiore del medesimo lato. La scarica verbale che si sprigiona pochi minuti secondi prima alla contrazione degli arti, si accompagna con uno stato di istantanea contrazione del facciale destro e dell'ipoglosso dal medesimo lato, tanto che il soggetto spesso si lamenta di aver la lingua legata (V. fig. II). Il contenuto di queste scariche verbali sono costituite o da frasi indifferenti o da frasi coprolaliche, da bestemmie, così ad esempio: — « Attenti al monte » — « Stappa contadino » — « Attaccati a Peluca » — « Tiripongo » (Villaggio) — « Oh! Santa Caterina » — « Maledetto Dio, la Madonna, San Pasquale, ecc. » — Non riferisco le diversissime bestemmie perchè egli le dice in gergo dialettale. Per la stessa ragione e per la soverchia salacità non trascrivo le coprolalie.

Esempio di una canzone popolare, recitata durante una scarica verbale :

« A campane campanelle, tutto il mondo fa girà ».
« A campane campanelle, aricordete di me . . . . ».
« Cavaliere li riconta marinella tara terera . . . . ».

Allo stato abitudinario si riesce a comprendere il contenuto della scarica verbale, non si notano alterazioni formali nella eiezione dei singoli vocaboli.

Le frasi sono pronunciate indipendentemente dalla volontà del soggetto,

il quale può inibirle con grande sforzo, si ripetono con maggiore frequenza quando l'individuo è distratto e quando è emozionato.

Vi sono giornate, d'altra parte, in cui la frequenza di tali scariche è così intensa che il movimento consensuale del braccio e della gamba non potendo seguirne la rapidità di successione si esaurisce in una specie di tremore generale a scosse brevi che invade entrambi gli arti.

FIG. II.

La coscienza in tali stadii che possono durare da ore ad intere giornate, è sempre completamente lucida, l'infermo è fortemente turbato, poichè gli vien meno l'ausilio del linguaggio nelle relazioni col modo esteriore non riuscendo a poter comporre delle frasi in modo coordinato. Il linguaggio spesso diventa monosillabico e non sono infrequenti le parafasie.

Ecco un esempio di scarica verbo-motoria di tale tipo a linguaggio spontaneo:

« A... pari... a... marì... (*maritata*) a... te... so... a... pa... pa... — a campane... (*compare*) a pecchiaro — a — pacchiaro — a — Sambro — a — Tarì — Catarì... (*Caterina*) — Catarina... monte... quatata... monte... montagna — A taraccomandagio, passà — passà — A catena e scatenata la catena — A parì... (*Parigi*) — parì... monti... Parigi a Parigi... ».

Linguaggio dialogato:

D. Perchè non vi fate coraggio?

R. E chi non me vasetate la tampagne, e se la S. Pietro tatare montagna,

D. Come state?...

R. Adesa po, rimantenere mai, marella, mamma mia — A taramontanella (*tramontana*) — Ah! — Oh! — a — ta — ti... tamburella — ah! — Raffaè, vallela a poma qua... (*a Raffaelle poni quà*).

D. Dimmi come si chiama questo oggetto. (*Lapis*).

R. Oh!... Aabis... montaria... montarina — labis.

D. Dimmi cóme si chiama quest'oggetto. (*Specchio*).

R. Pe — pe — aspè — Aspetto la marinella, madonna santa li vogliamo bene... speno, spaccio.

FIG. III.

Questi disordini così gravi del linguaggio sono, come si è detto, episodici, durante questi stati il soggetto comprende bene le domande, riconosce gli oggetti, i simboli verbali grafici; riesce a leggere. Egli non ha saputo mai scrivere.

E' da notare che tali fenomeni irritativi riflessi della zona corticale motrice si andarono di mano in mano talmente modificando che di tutto il quadro, avanti descritto, non rimase che il semplice fenomeno delle scariche verbali, le quali si resero assolutamente spontanee ed entrarono nello stato abitudinario del malato. Di talchè egli assisteva per lo più indifferente al fenomeno che si estrinsecava vuoi quando il malato era silenzioso, vuoi nel corso della conversazione.

Un fatto ancora più interessante di quello che ho descritto si nota nella deambulazione del soggetto. Nella stazione eretta egli si regge mal volentieri, ha bisogno di sostenersi con la mano sinistra; in tale posizione si inclina verso

destra col tronco tenendo in semiflessione il braccio e la gamba. Nel procedere appena fatti pochi passi, tende manifestamente a cadere verso destra; quando riesce a reggersi per qualche minuto la direzione del cammino è semicircolare, avendo la tendenza a cadere ed a girare verso il lato destro (fig. III,IV) alle volte questa rotazione è così rapida, che l'infermo, se non è sostenuto, cade al suolo. Complicano questa tendenza alla caduta e alla direzione semicircolare le scariche verborroiche e le contrazioni che in tale spazio di tempo intercorrono, sì da costituire una vera deambulazione rotatoria.

FIG. IV.

La sensazione soggettiva del malato nella deambulazione è data da un senso di assenza degli arti con conseguente disturbo del senso di equilibrio statico fra le 2 metà del corpo.

Normali gli sfinteri del retto e della vescica. Messo nella posizione — Bomberg — non riesce a tenerla che per qualche secondo, in generale s'inclina verso destra e tende a cadere.

Dopo 5 mesi di trattamento curativo, l'infermo migliorò, tanto che sembrava avviarsi verso la guarigione, la deambulazione si fece normale, le scariche verbali si manifestavano isolate senza compartecipazione degli arti di destra e molto raramente; ma un disgraziato accidente verificatosi nella corsia fu la causa di un'altra ricaduta nella forma morbosa primitiva, che tuttora persiste.

Una notte un epilettico, in uno stato di equivalente psichico si recò al letto del povero infermo minacciandolo di volerlo strozzare. Benchè gli infer-

mieri di sorveglianza fossero subito accorsi per prevenirne le conseguenze, il soggetto fu preso da tale intensa emozione che ripiombò nella gravità primiera della forma morbosa.

Attualmente il miglioramento procede molto lentamente.

Dal punto di vista psichico si notavano nel soggetto tutte le note di un carattere isterico di nessuna importanza clinica.

*
* *

L'impressione che ebbi del malato all'esame che feci di lui quando in uno stato di grave eccitamento si presentò alla osservazione nel Manicomio, fu quella che scaturiva dai sintomi principali che dominarono il quadro clinico. Due invero erano i fatti più salienti: il disturbo nella funzione del linguaggio, ed uno stato di contrazioni tonico-cloniche che interessava tutta la metà destra del corpo. Spontanea scaturiva l'intuizione che l'indagine clinica dovesse aggirarsi nella regione corticale e propriamente nelle vicinanze della zona motrice dell'emisfero sinistro, tanto più che l'età inoltrata del soggetto, la diffusa ateromasia vasale, mi tenne sul primo momento, del tutto estraneo, ad ipotesi diagnostiche di morbi funzionali. Se si aggiunga poi la constatazione indubbia di disturbi parafasici nel disordine grave della funzionalità del linguaggio; la possibilità di un focolaio di natura malacica nella suddetta zona corticale, ebbe in suo favore, nel primo momento, la maggior copia di argomenti clinici.

Dileguatasi con decorso di lisi la iperattività psico-motrice, l'esame analitico somatico mi rilevò la vera natura della malattia che si nascondeva con una maschera sintomatologica così strana e così nuova.

I molteplici disturbi della sensibilità con limitazioni topografiche così caratteristiche, il restringimento del campo visivo, le notizie dei precedenti morbosi individuali, la risoluzione constatata da me di tutti i sintomi, la ricaduta della forma morbosa, la presenza di zone iperestesiche la cui pressione era sufficiente a provocare scariche verbo-motrici a volontà dell'osservatore; sono fatti tutti che mi dispensano, non solo dal fare ulteriori dimostrazioni per la diagnosi della natura funzionale della malattia, ma altresì dall'escludere la possibilità non improbabile di associazioni morbose organiche e funzionali.

Non è da meravigliare che una forma isterica simuli una lesione organica, chi ha una lunga pratica di malattie nervose e mentali conosce molto bene come le zone funzionali del linguaggio sono non infrequentemente colpite nell'isterismo simulando forme afasiche organiche le più diverse,

Nella mia pratica tengo vivo alla mente il ricordo di un giovine nevrotico il quale in seguito ad un'allucinazione imperativa ricevuta in uno stato di equivalente psichico divenne afasico ed agrafico per la durata di 15 giorni.

Tali forme però di afasie sono per lo più transitorie, durano delle setti-

mane, qualche mese, laddove nel caso che mi occupa, la malattia si prolunga da circa 2 anni. A spiegare un tal fatto mi si offriranno elementi quando si tratterà di valutare la nosologia di tutta la sindrome.

Nuovo nei rapporti della natura funzionale della malattia è il disordine notato nella deambulazione. Ho creduto affidarne l'impressione d'insieme a delle istantanee fotografiche convinto che esse valgano molto più di qualsiasi descrizione a dare al lettore l'impressione esatta della singolarità del fenomeno. La tendenza a cadere verso destra ed a rotare in modo così repentino dal medesimo lato, si può presumere debba mettersi in rapporto con il grave disturbo della cinestesi esistente nella metà destra del corpo, della quale già furono notate le gravi alterazioni delle diverse sfere sensorie superficiali e profonde. Non infrequentemente il malato mi riferiva di non aver più la sensazione dell'esistenza di questa metà del corpo, onde nella stazione verticale provava come una impressione di vuoto da questa parte che non riusciva a compensare con l'azione antagonistica della metà sinistra. Nel primo momento pensai che si fosse potuto trattare di fenomeni abasici od astatici a predominio unilaterale; ma smisi subito dall'approfondire una tale interpretazione, quando notai i fatti di emianestesia e la deficienza nella forza da questo lato, elementi che secondo il Bloch non sono associati all'abasia ed astasia, almeno per il concetto che si ha attualmente in nosografia di tali sintomi.

Devo però notare che un maggiore incremento alla rotazione del corpo verso destra veniva dato dalle repentine contrazioni tonico-cloniche susseguenti alle scariche verbali. La istantaneità di tali contrazioni, faceva spesso cadere l'infermo anche quando egli girava per la corsia sostenendosi alle spalliere dei letti con la mano sinistra. Non insisto ulteriormente nell'interpretazione patogenica di un tal disturbo, poichè andrei vagando attraverso induzioni ipotetiche che mi allontanerebbero dal mio scopo, che è quello di presentare il sintoma esclusivamente per la sua novità.

Più utile mi sembra l'analisi-fisiopsicologica della scarica verbale che, in tal malato, è il fulcro nosografico e psico-patologico. Le note che caratterizzano tali scariche nella sfera del linguaggio sono da considerarsi sotto un duplice punto di vista; sotto quello psicologico inerente al fenomeno, considerato per sè, e sotto quello che lo tiene in relazione con la forma morbosa isterica con la quale è in rapporto.

Ogni disordine che si manifesti nell'attività psico-motrice, vuoi che si rifletta su tutta la condotta dell'individuo, vuoi che si riferisca alle singole sfere della personalità, va annoverato dal punto di vista nosologico nell'ampio, capitolo delle abnormità del tono riflesso dell'asse cerebro-spinale.

I disordini del linguaggio possono avere una duplice origine: possono provenire da alterazioni dei centri corticali o da disturbi nelle vie proiettive centrifughe, dipendenti da alterazioni organiche o da morbi funzionali.

In questa seconda categoria può accadere che il disordine del linguaggio sotto l influenza di cause diverse, abbia una tendenza imperiosa ed irresistibile di sottrarsi all'attività inibitoria della mente per ridursi alla pura essenza di fenomeno riflesso; quando ciò accade il disordine acquista il carattere dell'impulso verbale. Gli impulsi verbali per lo più sono in relazione con disordini psichici (idee ossessive, idee deliranti, allucinosi, ecc.), i quali si impongono con tonalità affettiva per lo più angosciosa sulla coscienza del soggetto, alzando di conseguenza i centri funzionanti corticali ad una tale ipertenzione dinamica da rendere necessaria una scarica motoria periferica. Tali scariche ora sono in coordinazione con il contenuto dell'idea ossessiva, di quello di allucinazioni acustiche o visive, o di idee deliranti e quindi serbano nella scarica una certa logica dipendenza funzionale; oppure possono essere assolutamente inconseguenti; ma possono altresì sotto peculiari evenienze patologiche perdere il carattere volitivo e principalmente possono perdere la tonalità affettiva che le caratterizza e ridursi a forme motrici stereotipe, perdendo col tempo i legami della loro origine psichica. Quando queste scariche motorie si fossilizzano nell'armonia funzionale della evoluzione del linguaggio, allora si denaturano, perdono le proprietà degli impulsi verbali e diventano *tic del linguaggio.*

Alla costituzione dei tic entrano due elementi, un elemento motorio, un' origine lontana psichica, senza di questi attributi in nosologia non si può dare tale denominazione ad un qualsiasi fenomeno motorio senza incorrere in errore. Una delimitazione di tal genere, che è condivisa da una gran parte di autori francesi, ha una grandissima importanza per le relazioni dei tic con determinate forme mentali, sulle quali mi occuperò più innanzi. Ed insisto su un tal fatto, poichè essendo le ossessioni fra le cause etiologiche dei tic, e poichè dall'idea ossessiva si passa ai tic attraverso le impulsioni, non infrequentemente io noto che soventi, anche da autori di grande rinomanza, sono scambiati gli impulsi coi tic, senza dire che, disconoscendo nel concetto nosologico della forma ticcosa l'importanza essenziale del fatto motorio si parla anche di *tic psichici.*

Se credo di grande importanza per le deduzioni psico-patologiche, l'assegnare un posto ben determinato ai tic, non posso condividere l'esclusivismo di altri di non tollerare che forme nevrotiche o funzionali in genere possano essere le cause efficienti di essi.

Il morbo di Gilles de la Tourette, non v'è dubbio, si può dire la malattia dei tic per eccellenza: qui si assiste ad uno sviluppo progressivo di forme ticcose funzionali, le quali senza alcuna regola prendono ora questo ed ora quel territorio muscolare per invadere col volgere degli anni anche la funzionalità del linguaggio. Però se questa malattia ha una individualità nosografica ben definita, non ne ha certamente una patogenica, inquantochè a parte le forme ticcose generalizzate, i quadri più comuni sono epifenomeni associati

a peculiari condizioni morbose della mente, appunto perchè alle condizioni di morbosità psichica, necessarie per lo sviluppo di tic la patologia ne ammaestra come si possa arrivare da differenti correnti di morbosità organica e funzionale.

Fin dai tempi di Charcot, le cause patogene dei tic furono ricercate in uno stato di morbosità mentale; egli così si espresse: *Le tic est un maladie que n'est materielle qu'en apparence, c'est par un côté un maladie psychique... C'est un produit direct de la vesanie.* Senza riferire qui i giudizi di una serie di autori, che concordano su un tal modo di vedere, l'attributo predominante della mentalità dei ticcosi fu dato dal Magnan che li ritenne dei disarmonici dal punto di vista mentale. Tale proprietà non solo si può riscontrare in forme di personalità molto basse nella degenerazione, ma può essere compatibile con attitudini mentali di ordine superiore. Tale disarmonia funzionale psichica è dovuta a labilità nei processi associativi della mente, la quale permette, vuoi l'isolamento di alcune sfere funzionanti, vuoi delle polarizzazioni a sistemazione più o meno labile verso centri morbosamente ipertrofici. Ne viene di conseguenza *che quando la disarmonia raggiunge un alto esponente la proiezione funzionale, per via motoria, è fatta a base più larga e quindi abbiamo le costituzioni ticcose per eccellenza; quando la disarmonia ha un basso esponente, cioè si manifesta nei rapporti di vaste collettività funzionali psichiche, allora il tic si presenta come puro epifenomeno.*

Nel Manicomio di Roma esiste un tipo della prima di queste costruzioni in un malato che ho avuto io in cura. E' un ragazzo sordo-muto, nel quale le scariche ticcose sono così molteplici, così subentranti, così generalizzate in quasi tutti i territori funzionali, che nei giorni nei quali è più eccitato, per variazioni climateriche, egli sembra nella danza generalizzata di tutti i muscoli un vero coreico. A questo tipo sono da contrapporre i tic isolati, che spesso ci è dato di osservare in persone di grande cultura, con attitudini mentali non comuni.

Subordinando dunque a tali concetti la nosologia e la patogenesi dei tic, qual meraviglia che forme ticcose non possono essere fenomenologic nevrotiche, e di psicopatie delle più differenti nature? Egli è perciò che pur riconoscendo la scarica verbale del mio infermo alla diretta dipendenza dello isterismo, potendo tale malattia determinare quelle condizioni speciali che si richiedono allo sviluppo dei tic, e presentando esse scariche un'origine corticale ed una compartecipazione motoria, essendosi come fossilizzate nella continuità della vita cosciente dell'infermo senza che destino in lui nessun fatto riflesso e motivo, ho creduto giusto di appellarle scariche ticcose.

I disordini motorii ticcosi del linguaggio sono polimorfi. *A priori*, ammesso che i tic, vuoi direttamente, vuoi indirettamente hanno un'origine corticale, non devono annoverarsi in questo capitolo tutti quei disturbi fun-

zionali od organici che interessano le vie proiettive centrifughe al servizio di tale funzione. Quelli che vanno erroneamente sotto il nome di tic fonatorii, esclamatorii, tic afonici, ecc., non possono essere considerati come tali. Meritano tale denominazione i fenomeni ecolalici del linguaggio, quelli coprolalici, le stereotipie verbali, le scariche, in una parola, di simboli verbali depositati nella corteccia.

I simboli verbali che più facilmente si scaricano perifericamente sotto forma ticcosa, sono in genere quelli che fanno parte del linguaggio interiezionale; ma il caso del quale mi occupo, viene a provare che evenienze patologiche possono darsi, nelle quali tutto il patrimonio verbale può scaricarsi all'esterno sotto forma ticcosa. Nella scarica verbale del mio malato non si sono determinati fatti ecolalici, non stereotipie di nomi o di altri simboli grammaticali. non v'è stata, che molto raramente, uniformità nella parte formale e sostanziale delle scariche eiettive. I pensieri più diversi, le frasi più o meno complesse, bestemmie, insulti, coprolalie, tutto si esteriorizzava automaticamente senza alcuna correlazione con il contenuto ideologico attuale della mente, sì da rappresentare un vero stato dissociativo del centro verbale motorio che si rifletteva su tutta la evoluzione simbolica di esso, dando in sintesi fenomenica, tutto quanto di analitico ha saputo ricercare la letteratura nello studio delle forme ticcose del linguaggio.

La nevrosi, nel caso in discorso, mantiene la forma ticcosa, essa ne disegna a grandi linee il disturbo associativo mentale, con la sindrome periferica paretica permette di delimitare la zona corticale anatomicamente isolata, nelle scariche verbali si riflette la dissociazione del centro stesso di Broca. Ma v'ha di più. La nevrosi ha ridotto il tic ad una forma riflessa.

Già ho detto che premendo sulla zona isterogena di destra si provocavano scariche violenti verborroiche a volontà dell'osservatore e queste potevano divenire così rapide, così subentranti da ridurre la eiezione verbale ad un linguaggio monosillabico. In questi stati di estrema irritazione del centro, che spesso si determinava anche spontaneamente in seguito all'influenza di gravi perturbazioni atmosferiche o in conseguenza di gravi emozioni, come si vede dalla storia clinica, oltre al linguaggio monosillabico si notarono frequenti *parafasie* e *parafrasie*. Così ad esempio: « Compane » invece di « compare » — « Mariata » invece di « maritata » — « Capro » invece di « Cipro » — Cambiato invece di « cambiamo » — « Sasa » per « santa » — « Carilli » per « cara » — « Raffuvallela » per « Raffaele », ecc.

Un tal fatto dal punto di vista clinico ha per me un gran valore, poichè per quanto io ne sappia, non è stato mai segnalato come espressione di simili morbi che solo vagamente dal Freud.

Le parafasie in genere sono espressioni di lesioni dei centri ricettivi del linguaggio e denotano una interruzione associativa nei rapporti anatomici di

tali centri fra loro. L'isterismo non può seguire nella sua fenomenologia un anatomismo più genuino. Qui si è attuato un vero isolamento del centro di Broca, determinando funzionalmente uno stato di incoordinazione verbale molto simile a quello che si ha nelle afasie acustiche o visive corticali. Nel caso speciale il fenomeno ticcoso si mantiene persistente, poichè il sintoma per sè, con la sua apparenza di gravità, è divenuto centro di un'orientazione mentale a circolo chiuso. L'età di 64 anni e la diffusa ateromosia aggravano le condizioni morbose del paziente, poichè il substrato anatomico-corticale indipendentemente dalla sua costruzione originariamente difettosa, offre nuovi elementi alla stabilità del fenomeno; gli è perciò che in base a tali moventi la prognosi, secondo me, dev'essere garentita da molte riserve, tanto vero, che nessuna influenza hanno finora i mezzi di terapia fisica e psichica che sogliono in questi casi adoperarsi.

Da quanto son venuto fin qui esponendo si può affermare *che a parte i pochi casi nei quali è giustificato l'appellativo di malattia dei tic, resta il tic preso per sè un epifenomeno di una serie di stati morbosi della mente; non trovo quindi la ragione per escludere in nosografia dalla categoria dei tic tutte quelle varietà fenomeniche in rapporto con forme nevrotiche.*

* * *

Ma se i tic sono epifenomeni di malattie mentali, quale importanza nosografica essi hanno, considerati in rapporto ad essa? E' difficile potere assegnare dei limiti ben netti in patologia.

Lo Sciamanna (*Sulla Malattia dei tic — tic e paranoie* — Rivista di psicologia, psichiatria, neuropatologia. Vol. I°, fasc. 10-16. 1897) che studiò ampiamente questo rapporto, pervertendo il significato nosologico che dev'essere ai tic mantenuto, fu trascinato a deduzioni, che, a mio modo di vedere, non sono consentanee alla vera essenza dei fatti clinici. Ed invero, tutti i casi dall' autore riportati sono degli esempii nei quali si può seguire il modo di origine di una *fobia*, di una *ossessione*, alle quali fanno seguito svariate impulsioni, con tutta una polarizzazione delirante più o meno concentrica secondaria, sì da costituire dei dati dimostrativi dell'esistenza di quella forma morbosa alla quale lo Sciamanna con altri, attribuiva la denominazione di *paranoia spuria*.

Intorno alle fobie, alle impulsioni da idee ossessive, io credo che in tanto si vanno costruendo edificii deliranti in quanto esse si riflettono in modo più o meno intenso sulla sfera sentimentale; la quale se è il substrato sul quale si costruiscono le mentalità fisiologiche, dev'essere quello stesso sul quale si vanno innalzando quelle morbose. Il morbo potrà ingrandire, sopprimere, pervertire le diverse sfere della personalità pensante, ma non può mutare le leggi fondamentali evolutive della psiche umana. Quando si è affermato che manca

ai tic un riflesso in questa sfera affettiva, manca in essi la possibilità di poter essere i punti di partenza di stratificazioni deliranti. Se da una parte la clinica, questa possibilità la dimostra per le fobie e le ossessioni, d'altra parte prova luminosamente che i tic oltre ad essere espressioni di disarmonie psichiche congenite, sono altresì fenomeni di disarmonie acquisite consecutive e stati involutivi di malattie psichiche; ond'è che spesso si trovano associati alle paranoie secondarie, alle demenze in genere.

E' postulato generico che l'attività della sfera motoria è in ragione inversa della stratificazione concettuale di una data personalità. Gli esseri prevalentemente motorii sono quelli che meno pensano e viceversa. Questi postulati che vigono per la psicologia normale sono dimostrati dai fenomeni patologici: le parasemie infatti, le smorfie, la loquacità, le stereotipie motorie, la vivacità mimica in una parola, sono fenomeni di involuzione psichica e a questi, dopo quanto ho detto, devono ascriversi anche i tic. Questi dunque, più che essere in rapporto con paranoie spurie, come opina lo Sciamanna, lo sono con le demenze secondarie. Le psicosi ipercinetiche accettando la felice denominazione data dal Wernicke non sono solo quelle acute e sub-acute, quali sarebbero quelle con manifestazioni maniache o ipomaniache, ma credo debbano ascriversi quelle croniche le quali, dal lusso eiettivo della sfera motoria, ricevono l'impronta demenziale. Io potrei dimostrare ciò con una serie di fatti detratti dalla clinica psichiatrica, ma me ne astengo essendo questo argomento, che mi porterebbe troppo lungi dallo scopo modesto prefissomi con queste osservazioni cliniche.

Lo Sciamanna fu trascinato alle sue deduzioni dalla frequenza con la quale nella etiologia dei tic, si riscontrano le fobie e le ossessioni, e dalla difficoltà che spesso in pratica s'incontra nel differenziare le forme di impulsione nelle tappe di metamorfosi verso i tic.

Da quanto finora ho qui esposto *il morbo di Gille de la Tourette, che rappresenta la forma ticcosa congenita per eccellenza, sta in patologia a cavaliere da una parte alle così dette forme di paranoie spurie e dall'altra alle paranoie secondarie. Nelle prime i tic sono espressioni involutive di idee ossessive, di fobie, di impulsioni, e nelle seconde sono epifenomeni di depauperamenti psichici acquisiti; in tali forme la sfera motoria riprenderebbe il predominio dei primi periodi dell'ontogenesi mentale.*

Questa, a mio credere, è l'importanza nosologica dei tic rispetto alle malattie psichiche, importanza che viene ampiamente dimostrata dalla clinica psichiatrica.

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA
diretto dal prof. E. MARAGLIANO

L'influenza delle diverse albumine alimentari sopra il ricambio azotato dei nefritici e dei carcinomatosi. — Contributo alla patologia ed alla terapia dietetica delle nefriti

per il dott. ETTORE TEDESCHI, libero docente ed assistente alla Clinica.

(*Continuazione e fine*).

Prendendo ora in esame i risultati ottenuti, ed incominciando col considerarli indipendentemente dalla dieta, vediamo che nel *sangue* dei nostri nefritici si offre assai spesso un eccesso di azoto di elaborazione, fatto già rilevato anche recentemente da Ascoli e v. Jaksch, usando anch'essi i nuovi metodi; non solo, ma dalle nostre ricerche, analogamente al reperto di H. Strauss, risulta che la così detta ritenzione azotata, è più elevata nelle nefriti interstiziali che nelle nefriti parenchimatose, anche se sono esistiti recentemente dei fenomeni uremici; tuttavia questo ristagno di materiali azotati in circolo, non è nelle nefriti costante, talchè si possono avere cifre di azoto totale del tutto normali (caso V, N..... C.....).

Attenendoci sempre al sangue, vediamo che dai rapporti trovati fra azoto ureico e azoto totale, v. Jaksch, in un caso di uremia accuratamente studiato, fa rilevare che le sostanze azotate non precipitabili dall'acido fosfovolframico, sono soltanto in quasi trascurabile parte costituite da azoto monoamidico, la massima parte è formata dall'urea. La nostra Scuola, per opera speciale di Ascoli G., ha potuto stabilire ben spesso parallelamente all'aumento del tasso dell'urea anche quello dei corpi intermedi: sul quale fatto noi dovremo tra poco ritornare.

Dal canto nostro abbiamo potuto rilevare che il rapporto $\frac{NU\alpha}{NTS}$ è il più delle volte assai vicino alla norma, talora invece alquanto abbassato: il rapporto $\frac{NU\beta}{NTS}$ al contrario è il più delle volte più elevato del normale, talchè supera quasi sempre il 50 %; quindi possiamo dire con v. Jaksch, che l'azoto ureico nel sangue dei nefritici è bene spesso aumentato, mentre ha tendenza a diminuire l'azoto degli acidi monoamidati, ciò che è più evidente in qualche caso di nefrite parenchimatosa cronica (caso VII) nonchè nella nefrite acuta (caso IX, G..... A.....). Il rapporto dell'azoto della così detta frazione diaminica (azoto precipitabile dall'acido fosfovolframico = NP) talora rientra nella norma, talora è alquanto elevato (casi III e V), analogamente a qualche dato riportato da Ascoli.

Venendo ora alle urine (considerate sempre indipendentemente dalla dieta), v. Jaksch fa rilevare le oscillazioni dell'N ureico nei nefritici, constatando pur anche che, nelle urine dei nefritici, l'azoto monoamidico non giuoca nessuna parte importante; Halpern anch'egli trova che gli acidi monoamidici subiscono oscillazioni che rientrano nella norma, mentre talora aumenta invece l'azoto precipitabile dall'acido fosfotungstico. Prendendo le mosse da un rilievo fatto dal prof. Maragliano, la Clinica di Genova con una serie di lavori (già citati) è venuta a provare che non si può invero stabilire una regola fissa per il comportamento dell'azoto urinario nella nefrite, se non quella che la sua ripartizione tra le diverse scorie azotate è più irregolare che normalmente; che nei nefritici spesso è relativamente abbondante la frazione di azoto appartenente agli acidi monoamidati, che, specie nei nefritici gravi, l'azoto ureico discende frequentemente a cifre molto basse in confronto all'azoto totale. Le mie ricerche vengono ora a conferma dei dati già raccolti nella nostra Clinica.

Dall'esame parallelo del sangue e delle urine, pure dalla nostra scuola, si sono potute trarre conclusioni assai importanti, che cioè il rene colpito da processo nefritico è permeabile più del rene sano al passaggio attraverso di esso delle scorie derivanti dalla elaborazione delle albumine: quando il rene è sano passano solo le sostanze azotate più perfette, mentre il rene malato non rappresenta più una barriera così efficace, talchè noi vediamo i *rapporti ureo-azotici avere spesso tendenza ad abbassarsi nelle urine e ad equilibrarsi con quelli del sangue.*

Ora se noi confrontiamo i singoli rapporti parallelamente nel sangue e nelle urine, vediamo che spesso si verifica l'affermazione più sopra esposta, sicchè ad esempio troviamo dei rapporti $\frac{NA}{NTO}$ elevati, di fronte ai rapporti $\frac{NA}{NTS}$ abbassati rispetto alla norma; senonchè dalla disamina accurata delle diverse osservazioni nostre, vediamo che esistono casi in cui questa speciale tendenza ad eguagliarsi dei valori del sangue a quelli d'urina è più spiccata, valgano ad esempio i casi IV (A..... C.....), VI (A..... M.....), VII (G..... G.....), IX (G..... A.....); mentre in altri casi, indipendentemente dalla lesione anatomica che si suppone esistere nel rene, pure il fatto ora notato è poco o punto manifesto; ma su ciò avremo occasione di ritornare.

Ed eccoci arrivati al punto che più c'interessa, vale a dire all'influenza della dieta sul ricambio dei nefritici. Pochissimi dati recenti esistono a tale riguardo nella letteratura: mi basti citare Ascoli, il quale afferma che nei nefropatici le modificazioni alimentari dei rapporti orinari si verificano presso a poco nello stesso senso che nei sani, con la differenza che i limiti di oscillazione sono molto più larghi, e le oscillazioni più irregolari.

Anche noi dovremo accennare a queste oscillazioni che si riscontrano nelle urine; ma la ricerca sistematicamente condotta in modo parallelo nel sangue e nelle urine, ci mostra dei dati abbastanza interessanti. Ci si sarebbe potuto

attendere (alla stregua dei concetti ancora prevalenti a proposito di die a e di nefriti) che la ripartizione del materiale azotato, sotto l'influenza delle diverse albumine somministrate, procedesse in modo diverso nelle nefriti interstiziali, parenchimatose croniche ed acute; invece sembra che il fattore « alterazione anatomica » non abbia un'importanza assoluta.

Osserviamo invero dapprima i risultati concernenti il *sangue:* il caso I (nefrite interstiziale in soggetto malarico), il caso II (nefrite interstiziale in soggetto saturnino), il caso V (nefrite parenchimatosa cronica), il caso VIII (nefrite parenchimatosa cronica), ci offrono un comportamento analogo fra loro e diverso da quello del caso III (nefrite interstiziale), IV (nefrite interstiziale), VI (nefrite parenchimatosa cronica), VII (nefrite parenchimatosa cronica) e caso IX (nefrite acuta). Nel *I gruppo* di nefritici infatti, l'azoto totale del sangue raggiunge il suo massimo nel periodo carneo, il suo minimo nel periodo con roborat; il rapporto $\frac{NU\beta}{NTS}$ subisce minime e poco apprezzabili oscillazioni, nei periodi in cui si tengono gli infermi a roborat, uova e latte, mentre si abbassa abbastanza notevolmente nel periodo carneo: il rapporto $\frac{NP}{NTS}$ (così detto azoto diamidico) è minimo durante la somministrazione d'albumina d'uovo, mentre si eleva alquanto sotto l'influenza del latte e del roborat: infine il rapporto $\frac{NA}{NTS}$ (azoto monoamidico) è massimo colla carne, minimo sotto l'azione del latte e dell'albumina vegetale. In questo primo gruppo solo il caso VIII si stacca in qualche cosa da questi fatti enunciati in via generale, mentre poi abbiamo creduto di includerlo in questa prima serie, oltre che per dati clinici ed anamnestici (sui quali non crediamo per ora di insistere), per altre constatazioni relative al ricambio.

Nel *II gruppo*, le cose procedono alquanto diversamente: tenendo conto dei fatti più salienti, e facendo astrazione da qualche piccola deviazione che ci sembra trascurabile, vediamo, riguardo al *sangue*, quanto segue: anche qui l'azoto totale raggiunge il suo massimo nel periodo carneo, il minimo invece che coll'albumina vegetale, come nella prima serie di ammalati, colle lattoproteine; ma là dove la differenza è più spiccata è nei rapporti fra le singole frazioni azotate e l'azoto totale: infatti da questo gruppo di nefritici il rapporto $\frac{NU\alpha}{NTS}$ è massimo colla carne, e $\frac{NU\beta}{NTS}$ raggiunge il più alto valore colla dieta a uova, il minimo colla somministrazione di latte: e così il coefficiente dello azoto così detto diaminico si abbassa maggiormente sotto l'influenza della carne, e l'azoto monoamidico raggiunge le più alte cifre nel periodo latteo, le più piccole colla somministrazione di uova: tutti dati che si staccano abbastanza chiaramente da quelli della prima serie.

Però è da notarsi che le oscillazioni, che gli ammalati di questo gruppo mostrano nelle singole frazioni azotate, sotto l'influenza delle diverse diete, sono

talvolta assai poco spiccate (valga ad esempio il caso IV, per quanto incompleto), al contrario di quello che si verifica negli infermi del I gruppo, in cui le stesse oscillazioni sono per lo più piuttosto evidenti.

Per le *urine* dobbiamo osservare in primo luogo che l'eliminazione dei singoli prodotti azotati è un po' capricciosa e va soggetta ad oscillazioni anche notevoli nei singoli giorni pure di uno stesso periodo; tuttavia considerando le cose più spiccate ed attenendoci ai valori medi da noi riportati, saltano agli occhi anche qui i risultati alquanto diversi nel I e nel II gruppo di nefritici: infatti se in questi ed in quelli l'azoto totale ha un analogo comportamento (cifre più elevate col latte, meno elevate colle uova, ed ancor più basse colla carne) i singoli rapporti sufficientemente si differenziano; salvo piccole oscillazioni, nella prima serie il coefficiente di $NU\alpha$ si presenta massimo colla somministrazione di uova, minimo nel periodo latteo; invece nella seconda serie di infermi nel periodo latteo raggiunge il massimo, il minimo nel periodo carneo; il vero coefficiente ureico $\left(\frac{NU\beta}{NTO}\right)$ nella prima offre per lo più assai scarse oscillazioni nei singoli periodi; nella seconda serie invece si abbassa sotto l'influenza delle uova e della carne, si innalza sotto l'azione del latte. L'azoto precipitabile dall'acido fosfotungstico nel primo gruppo è relativamente più elevato nel periodo latteo, negli altri periodi, e specialmente nella dieta ad uova, è diminuito; nel secondo gruppo, al contrario, le oscillazioni fra periodo e periodo sono spesso alquanto più vaste, e lasciano vedere un aumento colla dieta carnea, una diminuzione colla dieta lattea; infine il rapporto fra azoto monoamidico ed azoto totale, nel I gruppo è massimo sotto l'influenza del vitto carneo, minimo coll'alimentazione vegetale, nel II gruppo si abbassa abbastanza notevolmente colla dieta lattea, per elevarsi sotto l'azione del roborat, della carne e delle uova.

(Dobbiamo ancora rilevare che il caso IV differisce qua e là per qualche dato, dalla serie di ammalati alla quale noi per più di una ragione, dedotta dall'esame del ricambio, abbiamo creduto opportuno di avvicinarlo).

Adunque il comportamento delle scorie azotate nel sangue e nelle urine delle due serie di ammalati non solo si scosta dalla norma, ma ancora offre in generale diversità fra gli uni e gli altri nefritici; ma là dove il nostro studio si mostra anche più proficuo è nel confronto delle singole scorie azotate in modo parallelo nel sangue e nelle urine. Chè, se nelle osservazioni più sopra riportate si ha qua e là qualche eccezione, qualche deviazione (caso VIII, caso IV), dal paragone, che ora ci siamo proposti, risulta in modo abbastanza evidente una differenza fra i nefritici presi da noi in esame, talchè la divisione nei due gruppi accennati è resa a parer nostro necessaria.

Infatti guardiamo la prima serie di ammalati (casi I, II, V, VIII): i singoli rapporti sotto l'influenza delle diverse diete procedono nel sangue e nelle urine per così dire parallelamente, e le oscillazioni che possiamo scorgere sono

talmente scarse e minime, da potersi senz'altro trascurare: noi vediamo cioè che quando i valori, sotto l'azione di una determinata albumina, si elevano nel sangue in confronto ai valori ottenuti colle altre diete, anche nelle urine si ha lo stesso comportamento; per es., il rapporto $\frac{NU\alpha}{NTS}$ in generale è massimo colla dieta a carne, minimo col latte e col *roborat*; orbene egualmente e nello stesso senso procede il rapporto $\frac{NU\alpha}{NTO}$ nelle urine.

Osserviamo invece la II serie di ammalati (casi III, IV, VI, VII, IX): i singoli rapporti sotto l'influenza delle diverse albumine somministrate, non procedono come nei casi precedenti parallelamente nel sangue e nelle urine, ma il più spesso procedono invece in senso contrario, e cioè quando i valori di un coefficiente vanno aumentando nelle urine sotto l'azione delle differenti diete, gli stessi valori vanno al contrario decrescendo nel sangue: attenendoci all'esempio analogo al precedente: il rapporto $\frac{NU\alpha}{NTO}$ nelle urine è massimo col latte, minimo coll'albumina della carne: invece il rapporto $\frac{NU\alpha}{NTS}$ aumenta nel sangue sotto l'azione della carne, diminuisce col latte.

Questo procedere parallelo e nello stesso senso dei singoli valori, sotto l'influenza delle diverse diete nel sangue e nelle urine della I serie di ammalati in confronto alla opposizione dei singoli valori fra loro nel sangue e nelle urine degli infermi della II serie, ci sembra non solo giustificare la divisione dei nefritici da noi esaminati in due gruppi distinti, ma ci pare ancora cosa del più alto interesse. Non possiamo ritenere che le analogie e le differenze di mano in mano segnalate per le due serie di ammalati siano assolutamente fortuite ed accidentali: poichè vi è una certa costanza dei singoli risultati ottenuti, costanza che non può certo essere infirmata da piccole e scarse deviazioni.

E' nei nefritici del II gruppo, che noi vediamo più evidentemente comprovato uno dei concetti sostenuti dalla nostra scuola: « il rene ammalato è più permeabile del rene sano, alle diverse scorie azotate »; è in questo gruppo di infermi che noi notiamo, sotto l'influenza di una determinata dieta, più spiccata la tendenza ad equilibrarsi dei rapporti del sangue e delle urine; una stessa albumina produce un'elevazione di un coefficiente nelle urine contemporaneamente ad una diminuzione dello stesso coefficiente nel sangue: è il rene alterato, che lascia passare i prodotti azotati di mano in mano che vengono in circolo, più o meno elaborati; è la lesione del filtro renale che predomina; anzi talora è solo l'alterato filtro renale che dà luogo a speciali manifestazioni, talchè può vedersi a *piccole* deviazioni della norma, osservate nel sangue, corrispondere *grandi* deviazioni considerate nelle urine, e, sotto l'influenza delle varie albumine alimentari, a *piccole* oscillazioni nelle varie frazioni azotate del sangue, corrispondere *grandi* oscillazioni nelle scorie azotate dell'urina: il caso IV, è sotto questo punto di vista, abbastanza istruttivo.

Nei nefritici del I gruppo invece, in cui il comportamento dei singoli rapporti sotto l'influenza delle diverse diete, rispecchia nelle urine con sufficiente esattezza quanto avviene nel sangue, il filtro renale ci sembra avere un'importanza non così notevole come nell'altra serie di infermi; l'alterazione del rene ci si dimostra forse più che altro nelle oscillazioni che sotto l'azione delle differenti albumine, abbiamo notato qua e là favorendo una eliminazione dei prodotti azotati alquanto capricciosa; ma in complesso possiamo dire che il rene offre quivi una barriera abbastanza efficace: in questo gruppo adunque, secondo noi, il filtro renale passa in linea secondaria, mentre prevale indubbiamente l'alterazione nella elaborazione della molecola proteica, sotto l'azione delle diverse diete adoperate; ed è forse appunto la variata elaborazione che regola ancora in gran parte l'eliminazione stessa probabilmente anche in virtù della diversa struttura delle molecole proteiche, differenziantisi fra loro per quantità e qualità dei radicali contenuti (Landau).

E poichè del I gruppo d'infermi e del II, fanno promiscuamente parte ammalati pei quali si deve ammettere talora differenti, talora le medesime lesioni renali, così noi dobbiamo, almeno sotto questo punto di vista, distinguere le nefriti prese in esame, non secondo il processo anatomico del rene, ma secondo altri criteri: da una parte è l'alterata *funzione* renale che domina la scena, dall'altra è un *perturbamento del ricambio*, più profondo assai che nella precedente serie d'infermi, che ci colpisce; dunque quivi è un fatto di indole precipuamente *generale*, là un fatto d'ordine prevalentemente *locale*, che si estrinseca e ci si appalesa abbastanza chiaramente sottoponendo i nefritici alla influenza di diverse albumine alimentari, e valendoci dei recenti metodi di esame.

Noi crediamo che collo studio da noi iniziato si sia fatto un passo verso la differenziazione delle diverse forme di nefrite a seconda delle perturbazioni funzionali del ricambio, alla quale accennava nuovamente v. Jaksch, come ad un desiderato; riteniamo ancora che le nostre ricerche portino un contributo discreto alla patologia delle nefriti, all'affermazione di quei concetti nuovi, che la scuola di Genova, con a capo il nostro Maestro, va da diversi anni propugnando, concetti che abbiamo testè ricordato ed ai quali dovremo tornare più innanzi.

*
* *

Veniamo ora a riferire sulle nostre indagini riguardanti individui in istato *cachettico*: abbiamo preso in considerazione quattro casi di *carcinoma gastrico* con o senza metastasi, cui abbiamo aggiunto un caso, nel quale una pronunciatissima inanizione era causata da malattia gastrica di lunga durata. Il procedimento da noi adoperato fu sempre il medesimo, per gli altri infermi ac-

cennato, sia per la dieta che per le diverse modalità; solo talora l'esame del sangue non fu possibile, causa le condizioni gravissime dell'ammalato.

Nelle seguenti tavole riportiamo i dati ottenuti:

OSSERVAZIONE I. — *Diagnosi*: Carcinoma pilorico.

M..... B....., di anni 56, condizioni di nutrizione assai misere; si ha continua diminuzione del peso del corpo.

La dieta fissata per l'ammalata conteneva gm. 8.5 di azoto e gm. 140 circa di idrati di carbonio; per ogni chilogramma di peso si somministravano circa 30 calorie. Nel primo periodo (10-13 aprile 1905) circa gm. 7.9 di azoto erano contenuti in *latte* e *plasmon;* nel secondo (22-25 aprile), nel terzo (6-10 maggio), nel quarto periodo (22-25 maggio) lo stesso numero di grammi di azoto erano rispettivamente contenuti in *uova, carne, roborat.*

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 13 aprile 1905)	II periodo Uova (Salasso 25 aprile 1905)	III periodo Carne (Salasso 10 maggio 1905)	IV periodo Roborat (Salasso 25 maggio 1905)
NTS °/oo. . . .	gm. 0.5678	gm. 0.573	gm. 0.5809	gm. 0.562
NU α °/oo. . . .	» 0.4048	» 0.4354	» 0.4275	» 0.4057
NN β °/oo. . . .	» 0.3066	» 0.330	» 0.3044	» 0.3259
NP °/oo.	» 0.163	» 0.1376	» 0.1534	» 0.1563
NA °/oo	» 0.0982	» 0.1054	» 0.1231	» 0.0798
$\frac{NU\alpha}{NTS}$	71.3 %	76 %	73.6 %	72.2 %
$\frac{NU\beta}{NTS}$	54 %	57.6 %	52.4 %	58 %
$\frac{NP}{NTS}$	28.7 %	24 %	26.4 %	27.8 %
$\frac{NA}{NTS}$	17.3 %	18.4 %	21.2 %	14.2 %

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Latte (10-13 aprile)	II periodo Uova (22-25 aprile)	III periodo Carne (6-10 maggio)	IV periodo Roborat (22-25 maggio)
Quantità . . .	cmc. 1300	cmc. 1220	cmc. 1200	cmc. 1270
P. S.	1013	1013	1013	1013
NTO	gm. 8.3	gm. 7.95	gm. 8.1	gm. 7.55
NU α	» 6.889	» 6.996	» 7.02	» 6.34
NU β	» 6.308	» 6.208	» 6.115	» 5.964
NP	» 1.411	» 0.954	» 1.08	» 1.21
NA	» 0.581	» 0.788	» 0.905	» 0.376
$\frac{NU\alpha}{NTO}$	83 %	88 %	86.7 %	84 %
$\frac{NU\beta}{NTO}$	76 %	78.1 %	75.5 %	79 %
$\frac{NP}{NTO}$	17 %	12 %	13.3 %	16 %
$\frac{NA}{NTO}$	7 %	9.9 %	11.2 %	5 %

NB. — L'ammalato è in perdita di azoto. Da rilevarsi le oscillazioni, non molto cospicue però, anche in un periodo stesso.

OSSERVAZIONE II. — *Diagnosi*: Carcinoma primitivo del pancreas con noduli metastatici al fegato.

M..... P....., di anni 49. Condizioni di cachessia assai pronunciate. La dieta conteneva gm. 8.9 di azoto e gm. 120 circa di idrati di carbonio; solo nell'ultimo periodo che precedette di pochi dì la morte dell'inferma, la quantità di azoto ingerita fu di circa gm. 7; e mentre per chilogramma di peso, il numero di calorie somministrato, fu nei primi periodi di 30 circa, nell'ultimo fu di sole 25 calorie.

Il primo periodo (20-24 gennaio) gm. 7.5 di azoto erano contenuti in *latte* e *plasmon*, nel secondo periodo (4-9 febbraio) lo stesso numero di grammi di azoto erano contenuti in *carne* nel terzo periodo (16-18 febbraio) gm. 6 circa erano contenuti in *roborat*.

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 24 gennaio)	II periodo Carne (Salasso 9 febbraio)	III periodo Roborat
NTS ‰	gm. 0.86	gm. 0.984	..
NU α ‰	» 0.649	» 0.767	..
NU β ‰	» 0.5289	» 0.5608	..
NP ‰	» 0.211	» 0.217	..
NA ‰	» 0.1201	» 0.2062	..
$\frac{NU\alpha}{NTS}$	75.5 %	78 %	..
$\frac{NU\beta}{NTS}$	61.5 %	57 %	..
$\frac{NP}{NTS}$	24.5 %	22 %	..
$\frac{NA}{NTS}$	14 %	21 %	..

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Latte (20-24 gennaio)	II periodo Carne (4-9 febbraio)	III periodo Roborat (16-18 febbraio)
Quantità	cmc. 880	cmc. 750	cmc. 790
P. S.	1014	1014	1014
NTO.	gm. 10.3	gm. 10.1	gm. 8.22
NU α.	» 7.519	» 7.676	» 6.115
NU β.	» 6.458	» 6.262	» 5.375
NP.	» 2.781	» 2.424	» 2.105
NA	» 1.061	» 1.414	» 0.740
$\frac{NU\alpha}{NTO}$	73 %	76 %	74.4 %
$\frac{NU\beta}{NTO}$	62.7 %	62 %	65.4 %
$\frac{NP}{NTO}$	27 %	24 %	25.6 %
$\frac{NA}{NTO}$	10.3 %	14 %	9 %

NB. — Da rilevarsi la cospicua perdita dell'azoto e corrispondentemente la grave diminuzione di peso dell'ammalata. Le oscillazioni giornaliere in tutti i dati furono più elevate che non nel caso precedente.

Osservazione III. — *Diagnosi:* Carcinoma gastrico con noduli metastatici al fegato.

G..... A....., di anni 42. Discreto grado di cachessia.

La dieta conteneva circa gm. 8 di azoto e gm. 120 di idrati di carbonio; per ogni chilogramma di peso si somministravano circa 30 calorie.

Nel primo periodo (3-6 giugno 1905) circa gm. 6.8 di azoto erano contenuti in *latte* e *plasmon*, nel secondo periodo (18-22 giugno), nel terzo (4-8 luglio) e nel qnarto (20-23 luglio) periodo, lo stesso numero di grammi di azoto erano rispettivamente contenuti in *uova*, *carne*, *roborat*.

a) *Esame del sangue.*

	I Periodo Latte (Salasso 6 giugno)	II periodo Uova (Salasso 22 giugno)	III periodo Carne (Salasso 8 luglio)	IV periodo Roborat (Salasso 23 luglio)
NTS °/oo. . . .	gm. 0.669	gm. 0.710	gm. 0.778	gm. 0.667
NU α °/oo . . .	» 0.4214	» 0.4757	» 0.5095	» 0.4288
NU β °/oo . . .	» 0.301	» 0.3479	» 0.3423	» 0.333
NP °/oo	» 0.2476	» 0.2343	» 0.2685	» 0.2382
NA °/oo	» 0.1204	» 0.1278	» 0.1672	» 0.0958
$\frac{NU\alpha}{NTS}$	63 °/o	67 °/o	65.5 °/o	64.3 °/o
$\frac{NU\beta}{NTS}$	45 °/o	49 °/o	44 °/o	50 °/o
$\frac{NP}{NTS}$	37 °/o	33 °/o	34.5 °/o	35.7 °/o
$\frac{NA}{NTS}$	18 °/o	18 °/o	21.5 °/o	14.3 °/o

b) *Esame delle urine.*

	I Periodo Latte	II periodo Uova	III periodo Carne	IV periodo Roborat
Quantità . . .	cmc. 1000	cmc 930	cmc. 950	cmc. 1010
P. S.	1016	1015	1015	1014
NTO	gm. 7.9	gm. 7.86	gm. 8.54	gm. 7.3
NU α	» 6.63	» 6.366	» 7.088	» 6.059
NU β	» 6.027	» 5.737	» 6.319	» 5.621
NP	» 1.27	» 1.494	» 1.452	» 1.241
NA	» 0.603	» 0.629	» 0.769	» 0.438
$\frac{NU\alpha}{NTO}$	84 °/o	81 °/o	83 °/o	83 °/o
$\frac{NU\beta}{NTO}$	76.3 °/o	73 °/o	74 °/o	77 °/o
$\frac{NP}{NTO}$	16 °/o	19 °/o	17 °/o	17 °/o
$\frac{NA}{NTO}$	7.7 °/o	8 °/o	9 °/o	6 °/o

NB. — Da notarsi leggera perdita di azoto.

OSSERVAZIONE IV. — *Diagnosi:* Carcinoma della parete anteriore dello stomaco.

B..... F....., di anni 59. Cachessia avanzatissima.

La dieta conteneva gm. 9 di azoto e gm. 150 circa di idrati di carbonio; per ogni chilogramma di peso si somministravano circa 30 calorie.

Nel primo periodo (1-4 giugno 1905) circa gm. 7.5 di azoto erano contenuti in *latte* e *plasmon*; nel secondo (14-18 giugno); nel terzo (30 giugno-5 luglio), e nel quarto periodo (19-22 luglio), lo stesso numero di grammi di azoto erano contenuti rispettivamente in *uova*, *carne*, *roborat*.

(Il periodo con *roborat* ha dato risultati non molto attendibili, perchè il malato tralasciava del cibo).

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 4 giugno 1905)	II periodo Uova (Salasso 18 giugno 1905)	III periodo Carne (Salasso 5 luglio 1905)	IV periodo Roborat
NTS °/oo	gm. 0.788	gm. 0.869	gm. 0.988	—
NUα °/oo	» 0.5689	» 0.651	» 0.721	—
NUβ °/oo	» 0.4428	» 0.5127	» 0.533	—
NP °/oo	» 0.2191	» 0.218	» 0.267	—
NA °/oo	» 0.1261	» 0.1383	» 0.188	—
$\frac{NU\alpha}{NTS}$	72.2 %	75 %	73 %	—
$\frac{NU\beta}{NTS}$	56.2 %	59 %	54 %	—
$\frac{NP}{NTS}$	27.8 %	25 %	27 %	—
$\frac{NA}{NTS}$	16 %	16 %	19 %	—

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Latte	II periodo Uova	III periodo Carne	IV periodo Roborat
Quantità . . .	cmc. 900	cmc. 1080	cmc. 1000	cmc. 1000
P. S.	1022	1016	1018	1016
NTO	gm. 9.8	gm. 8.2	gm. 8.77	gm. 7.7
NUα	» 7.938	» 6.56	» 7.279	» 6.16
NUβ	» 7.35	» 5.90	» 6.139	» 5.698
NP	» 1.862	» 1.64	» 1.491	» 1.54
NA	» 0.588	» 0.66	» 1.14	» 0.462
$\frac{NU\alpha}{NTO}$	81 %	80 %	83 %	80 %
$\frac{NU\beta}{NTO}$	75 %	72 %	70 %	74 %
$\frac{NP}{NTO}$	19 %	20 %	17 %	20 %
$\frac{NA}{NTO}$	6 %	8 %	13 %	6 %

NB. — Da notarsi anche qui, come al solito, una leggera perdita di azoto.

Osservazione V. — *Diagnosi:* Miastenia gastrica. Gastrectasia con leggera gastroptosi. Inanizione.

P..... M....., di anni 70. Grave stato di denutrizione

La dieta conteneva gm. 12.5 di azoto e gm. 200 circa di idrati di carbonio. Per ogni chilogramma di peso si sommistravano circa in media 38 calorie.

Nel primo periodo (5-9 aprile 1905) circa gm. 10 di azoto erano costituiti da *latte* e *plasmon*; nel secondo (19-23 aprile); nel terzo (6-9 maggio), e nel quarto periodo (26-28 maggio) lo stesso numero di grammi di azoto erano contenuti rispettivamente in *uova, carne, roborat.*

a) *Esame del sangue.*

	I periodo Latte (Salasso 9 aprile)	II periodo Uova (Salasso 23 aprile)	III periodo Carne (Salasso 9 maggio)	IV periodo Carne (Salasso 28 maggio)
NTS ‰	gm. 0.727	gm. 0.764	gm. 0.830	gm. 0.71
NU α ‰ . . .	» 0.516	» 0.557	» 0.572	» 0.504
NU β ‰ . . .	» 0.37	» 0.389	» 0.415	» 0.369
NP ‰	» 0.211	» 0.207	» 0.258	» 0.206
NA ‰	» 0.146	» 0.168	» 0.157	» 0.135
$\frac{NU\alpha}{NTS}$	71 %	73 %	69 %	71 %
$\frac{NU\beta}{NTS}$	51 %	51 %	50 %	52 %
$\frac{NP}{NTS}$	29 %	27 %	31 %	29 %
$\frac{NA}{NTS}$	20 %	22 %	19 %	19 %

b) *Esame delle urine.*

	I periodo Latte	II periodo Uova	III periodo Carne	IV periodo Roborat
Quantità . . .	cmc. 1200	cmc. 1000	cmc. 1400	cmc. 1300
P. S.	1019	1020	1016	1014
NTO	gm. 12.38	gm. 11.5	gm. 11.53	gm. 11.22
NU α	» 10.894	» 9.315	» 10.377	» 9.839
NU β	» 10.275	» 9.188	» 9.685	» 9.537
NP	» 1.486	» 2.185	» 1.153	» 1.381
NA	» 0.619	» 0.127	» 0.692	» 0.302
$\frac{NU\alpha}{NTO}$	88 %	81 %	90 %	87.7 %
$\frac{NU\beta}{NTO}$	83 %	79.9 %	84 %	85 %
$\frac{NP}{NTO}$	12 %	19 %	10 %	12.3 %
$\frac{NA}{NTO}$	5 %	1.1 %	6 %	2.7 %

NB. — Da notarsi che nel I periodo, forse per l'inanizione troppo pronunciata, l'ammalato è in perdita di azoto.

*
* *

Le nostre ricerche condotte coi metodi più recenti, trovano riscontro in pochissime indagini di altri autori, i cui reperti noi andremo confrontando di mano in mano coi nostri.

Per cominciare dal *sangue*, accanto a cifre normali di azoto totale, abbiamo trovato talora (casi II-IV) valori piuttosto elevati, che possiamo avvicinare a quelli talora anche più cospicui riportati, da Ascoli G. in istato comatoso. Il rapporto NU β (azoto ureico) di fronte all'azoto totale è spesso alquanto più alto della norma; il rapporto $\frac{NU\,\alpha \text{ (azoto monoamidico + azoto ureico)}}{NTS}$ anch'esso talora è elevato, ma qualche volta invece è diminuito; mentre con una certa costanza abbiamo constatato *abbassato il rapporto dell'azoto monoamidico di fronte all'azoto totale.*

I dati ora riportati, e specialmente l'ultimo, si avvicinano evidentemente al reperto ottenuto da noi in parecchi nefritici; però dobbiamo osservare che il V caso da noi preso in esame in questa serie di ammalati (miastemia gastrica, gastrectasia, ecc.), non offre, per quanto concerne al sangue, nessuna dell alterazioni ora accennate, ma presenta dei valori affatto normali.

Riguardo alle *urine* dei nostri carcinomatosi, dobbiamo rilevare anzitutto delle oscillazioni talora nei diversi giorni di uno stesso periodo, ma sono oscillazioni non così cospicue come quelle dei nefritici. Tuttavia i valori medi ci dicono, che le maggiori deviazioni dalla norma si riferiscono all'azoto della cosidetta frazione diaminica e della frazione monoamidica di fronte all'azoto totale. A proposito dell'azoto precipitabile dall'acido fosfotungstico, noi in qualche caso lo abbiamo trovato aumentato, anche in modo notevole, come ad esempio, nell'ammalata II (M..... P.....); ed il nostro reperto trova riscontro in alcuni dati riportatida Ascoli, De Grazia e da Halpern.

L'azoto degli acidi monoamidici è spesso accresciuto e talora in maniera rilevante (caso II), senza però raggiungere le cifre ottenute da Ascoli e De Grazia, ma superando talvolta di gran lunga i valori riportati da Halpern.

Quest'ultimo autore emette il sospetto che le alterazioni nella ripartizione azotata nelle urine dei carcinomatosi, debbano essere l'espressione dell'*inanizione* soltanto e non del processo morboso. Orbene, i risultati da noi ottenuti, a proposito del V caso, depongono invero apparentemente in favore di tale ipotesi: infatti noi vediamo che il rapporto $\frac{NA}{NTO}$ può essere un pochino più elevato del normale anche nella semplice inanizione (5-6 %); però questo aumento è assai poco pronunciato, e (ricordiamolo bene) non va compagno ad alterazioni del sangue, mentre nei carcinomatosi abbiamo notato, a proposito del coefficiente in questione, delle deviazioni dalla norma.

Infatti, confrontando i reperti corrispondenti nel sangue e nelle urine dei soli carcinomatosi, vediamo che, per qualche valore in guisa evidente, vi è tendenza all'equilibrarsi tra i rapporti del sangue e quelli delle urine, sicchè si deve ammettere che il filtro sia divenuto lievemente insufficiente: ne informi il rapporto $\frac{\text{azoto monoamidico}}{\text{azoto totale}}$, come abbiamo testè rilevato.

Tale constatazione, mentre vale a differenziare già fin d'ora il ricambio azotato dei carcinomatosi da quello di individuo in istato di semplice inanizione, vale d'altra parte ad avvicinare il ricambio dei carcinomatosi stessi a quello dei nefritici, ed in ispecial modo a quella serie di nefritici in cui pur esistendo tendenza all'eguaglianza di taluni coefficienti nel sangue e nelle urine, pure è la detta tendenza meno accentuata.

Ma analogia più marcata troveremo se piglieremo ad esaminare il comportamento dei residui azotati dell'albumina disgregantesi, sotto l'influenza delle varie diete da noi proposte.

Incominciando dal *sangue*, noi vediamo che per lo più nei nostri carcinomatosi la quantità maggiore dell'azoto totale corrisponde al periodo carneo, la minima al periodo con albumina vegetale; i rapporti $\frac{NU\alpha}{NTS}$ e $\frac{NU\beta}{NTS}$, subiscono è vero piccole oscillazioni in genere, tuttavia risulta abbastanza chiaramente

che il primo (azoto monoamidico + azoto ureico) è massimo colle uova, minimo col roborat e col latte, il secondo (azoto ureico) ha tendenza ad elevarsi nella dieta di albumina vegetale, ad abbassarsi sopratutto colla carne; il coefficiente dell'azoto così detto diaminico è più elevato col latte e col roborat che colla carne e colle uova; il rapporto della frazione monoamidica è massimo invece colla carne, minimo col latte e sopratutto, di solito, coll'albumina vegetale.

Questa speciale elaborazione dei prodotti azotati sotto l'influenza delle diverse sostanze proteiche ingerite non subisce grandi eccezioni, tuttavia può avvenire che le differenze notate siano meno spiccate (caso IV), ma ad ogni modo, dal confronto della elaborazione della molecola albuminoidea nel sangue nei nefritici e nei carcinomatosi, risulta evidente una analogia; la quale non si mostra però costantemente fra carcinomatosi e nefritici in generale, ma soltanto fra i carcinomatosi ed i nefritici che noi abbiamo riuniti nel I gruppo. Ed è interessante pure che l'analogia manchi quando si pigli in considerazione il caso V (inanizione semplice), in cui la ripartizione azotata del sangue di fronte alle diverse diete è poco o nulla dissimile dalla normale.

Nelle *urine* si mostra, come al solito, una certa capricciosità nella eliminazione delle singole frazioni di fronte alla somministrazione di albumine diverse; tuttavia è possibile fissare alcuni dati principali, i quali devono essere presi certamente in qualche considerazione: e cioè pare abbastanza costante che l'azoto totale aumenti nel periodo latteo per diminuire sopratutto nella dieta al roborat; il rapporto $\frac{NU\alpha}{NTO}$ è massimo sotto l'azione delle uova, minimo per la lattoproteina; il coefficiente azoto ureico (vero) non offre modificazioni notevoli, e modificazioni tanto cospicue non presenta neppure il rapporto dell'azoto precipitabile coll'acido fosfotungstico, per quanto si noti un aumento nel periodo latteo, una diminuzione nel periodo carneo e colle uova; infine il coefficiente dell'azoto monoamidico, offre rilevanti modificazioni nei singoli periodi e sopratutto il distacco è vivo fra dieta carnea, in cui i valori si innalzano assai, e dieta lattea ed albumina vegetale, dove le cifre raggiungono il minimo.

Orbene, queste deviazioni dalla norma nella ripartizione azotata nelle urine dei carcinomatosi, sotto l'influenza delle varie sostanze proteiche ingerite (deviazioni che però possono soffrire qualche eccezione od essere meno spiccate come nel caso III), servono anch'esse a differenziare il ricambio del carcinomatoso, da quello dell'individuo semplicemente in istato di inanizione (caso V), in cui le cose procedono, salvo qualche modificazione minima, come nell'uomo normale, ed offrono qualche punto di contatto coll'eliminazione azotata dei nefritici del I gruppo in cui pure abbiamo rilevato variazioni non molto accentuate e distinte anche per ciò da quelle offerte dalle urine degli altri nefritici.

Ma l'analogia sorge un po' più spiccata dall'esame comparativo parallelo delle singole scorie azotate nel sangue e nelle urine, sempre sotto l'azione delle diverse diete: anche per i carcinomatosi notiamo che (salvo minime e poche eccezioni ed oscillazioni) ciascun rapporto per influenza delle varie

albumine, procede parallelamente nelle urine e nel sangue, così che un determinato coefficiente aumenta o diminuisce contemporaneamente nelle urine e nel sangue colla stessa dieta. E' questo un comportamento simile a quanto abbiamo rilevato per la I serie di nefritici: dobbiamo ricordare ancora una volta che ci riferiamo ai dati principali raccolti dalle nostre ricerche sui carcinomatosi, poichè abbiamo veduto qua e là qualche eccezione a quello che noi riteniamo regola generale.

E tale comportamento speciale anche di fronte alle singole diete, che serve ad avvicinare ancora il ricambio dei carcinomatosi a quello dei nefritici della I serie, non possiamo certo attribuire alla inanizione in sè, poichè nel nostro caso V di semplice inanizione, non si offre nulla di tutto ciò; a noi sembra invece che esso venga in modo assai evidente in favore di coloro che vedono nell'alterato ricambio dei carcinomatosi, non un portato della pura inanizione, ma un frutto dell'azione toxogena esercitata direttamente od indirettamente dal carcinoma stesso (F. Müller, ecc.).

* * *

Il risultato delle nostre indagini a proposito dei carcinomatosi non soltanto ha un certo valore considerato in sè stesso, per quanto concerne questo capitolo della patologia, ma ancora più acquista importanza se lo confrontiamo come abbiamo già fatto qua e colà con i dati ottenuti per i nefritici.

Abbiamo dimostrato che le alterazioni del ricambio dei carcinomatosi di fronte alle diverse diete, non possono dipendere dalla semplice inanizione, ma devono essere connesse con lo stato, diremo così, di discrasia procurata dal carcinoma stesso direttamente od indirettamente. D'altro lato abbiamo veduto come il ricambio dei carcinomatosi stessi, in rapporto alla somministrazione delle varie albumine alimentari, abbia parecchi punti di analogia con il ricambio di un gruppo di nefritici sottoposto all'azione delle medesime diete, e più precisamente con quel gruppo di nefritici in cui l'alterazione del filtro renale faceva sentire la sua influenza sui nostri risultati, assai meno manifestamente che non lo facesse la perturbazione nell'elaborazione della molecola proteica, in cui quindi il fatto di ordine generale prevaleva di gran lunga sul fatto di indole locale; e questo gruppo di nefritici ben si differenziava da un'altra serie in cui l'elemento « alterazione renale » era quello che indubbiamente predominava invece la scena.

Ora ci siamo chiesti se questi punti di contatto e rispettivamente se queste differenze di comportamento fra ricambio dei carcinomatosi ed un gruppo di nefritici da un lato, fra ricambio dei carcinomatosi stessi ed un secondo gruppo di nefritici dall'altro, potevano spargere ancora un po' di luce sulla patologia delle nefriti.

Il prof. Maragliano nelle sue « Note cliniche, chimiche e sperimentali sulle nefriti » distingue dal lato etiologico e patogenetico diversi gruppi di nefriti, fra i quali uno, che è di più oscura comprensione, ma che pure è necessario ammettere; in esso rientrerebbero quei casi che insorgono subdolamente, che non guariscono mai, progredendo sempre; tali nefriti sarebbero

causate da veleni diversi, prodottisi nei tessuti e conseguenza di alterato metabolismo; *l'azione deleteria di questi veleni si eserciterebbe non soltanto negli elementi anatomici del rene, ma eziandio su quelli dell'organismo.*

Noi crediamo che il concetto espresso dal Maragliano trovi nuovo appoggio nei risultati delle ricerche da noi eseguite; sottoponendo gli infermi a diverse diete non solo abbiamo potuto, in base alle lesioni anatomiche, differenziare nefritici da nefritici, ma ancora ci è stato concesso di dimostrare analogia fra certi nefritici ed i carcinomatosi. Orbene, questi ultimi nefritici debbono evidentemente far parte a sè e sono quelli che, secondo noi, devono rientrare nel gruppo concepito e preso in considerazione da Maragliano: in essi abbiamo potuto mettere in rilievo perturbamenti forti del ricambio, sul quale ha poca influenza l'alterazione del filtro renale, *donde la prevalenza dei fenomeni generali su quelli locali*; per essi è dimostrabile analogia del loro ricambio azotato, con quello dei carcinomatosi; è per tale categoria di nefritici bene intuita da Maragliano, che siamo costretti ad invocare il concetto (mi sia permesso il dirlo) della *discrasia*. E dovranno in tale categoria essere compresi ammalati, in cui veleni di origine interna, conosciuti o no, hanno direttamente agito sull'organismo in generale e contemporaneamente perciò sui reni, ed infermi, in cui veleni anche di origine esterna (i casi I e II informino) hanno provocato un tale perturbamento nel metabolismo cellulare da indurre forti e profonde alterazioni anatomiche e funzionali, anche qui nell'organismo intero e quindi più indirettamente che altro anche nei reni. Naturalmente poi l'alterazione renale alla sua vòlta creerebbe altre condizioni morbose esercitanti un'azione perniciosa sull'organismo.

Nell'altra serie di nefritici, evidentemente molto più vasta e comprendente molti gruppi diversi, entreranno affezioni renali acute e affezioni renali croniche, in cui il rene sia stato *primitivamente* e *precipuamente* colpito dai diversi fattori etiologici.

E sotto questo punto di vista, le nostre ricerche trovano bene spesso appoggio nei dati anamnestici accuratamente raccolti e valutati.

Vediamo adunque, che mentre gli studi anche recenti fin qui condotti portavano più che tutto ad ammettere per induzione una categoria di nefritici, cui doveva applicarsi il concetto della così detta discrasia, i risultati delle nostre ricerche, eseguite sottoponendo gli ammalati all'azione di differenti diete azotate, recano più di una prova che giustifica pienamente tale concetto, il quale deve ormai essere accettato.

* * *

Ma le nostre indagini non soltanto offrono interesse in quanto portano un contributo alla patogenesi e quindi alla classificazione delle nefriti, ma ancora in quanto presentano qualche dato utilizzabile nella *terapiadietetica* delle nefriti.

Anche in base alle nostre ricerche dobbiamo dire che il compito del medico di fronte ad un nefritico è ancora più difficile di quello che non si supponga; poichè non è sufficiente dare il giudizio sulla lesione anatomica del rene, ma fa d'uopo indagare bene l'organismo intero, per mettere in evidenza

possibilmente il fattore patogenetico, per sceverare se il rene in sè ha la massima o la minima importanza; infatti le nostre indagini hanno posto in luce differenze abbastanza spiccate nel ricambio azotato, di fronte a diverse diete a seconda dell'un caso o dell'altro, a seconda che prevale l'alterato filtro renale od il fatto, diciamolo pure, discrasico.

In questo processo di sceverazione è l'esame del sangue parallelamente a quello delle urine che offre il massimo vantaggio, ma tali esami presentano dal punto di vista pratico parecchie difficoltà; sarà quindi il lato anamnestico accuratamente indagato, l' indagine clinica dell'ammalato, e qualche ricerca indispensabile di laboratorio, che ci guideranno.

Tenuto adunque conto delle due grandi categorie di nefritici da noi considerate, osserviamo quanto ci dicono i nostri dati.

Nel *primo gruppo* di nefropatici (i così detti discrasici) vediamo che le indagini da noi praticate parallelamente nel sangue e nelle urine ci dimostrano che è nell'esame di quello che noi troveremo i dati più interessanti ed utilizzabili dal lato dietetico, in quanto meglio ci manifesta come procedano le elaborazioni dell'albumina, ed abbiamo più volte rilevato che in questa categoria d'infermi è l'elaborazione delle sostanze azotate che ha la massima importanza. In base adunque ai risultati principali ottenuti, dobbiamo in primo luogo notare l'aumento dell'azoto di scorie nel sangue, colla dieta carnea; ma occupandoci prevalentemente delle singole frazioni azotate, vediamo che i prodotti più elaborati nel sangue li troviamo sopratutto somministrando agli infermi una dieta a base di *albumina vegetale* e poi di mano in mano tali prodotti più perfetti vanno decrescendo rispettivamente colle uova, col latte, colla carne in maniera sensibile ma con oscillazioni non oltremodo ampie.

Osservando poi la ripartizione azotata nelle urine, troviamo come unico dato utilizzabile l' aumento della eliminazione dell' azoto totale durante il periodo latteo ; ma in questo azoto sono fortemente rappresentati dei prodotti poco elaborati (azoto precipitabile dall' acido fosotungtico): si direbbe quindi che negli ammalati del primo gruppo il latte servisse appunto ad asportare dall'organismo delle sostanze azotate imperfettamente ossidate a preferenza degli altri prodotti azotati. E su questa proprietà della dieta lattea si basa probabilmente l' effetto ad un tempo utile e dannoso, che il latte può portare sull'organismo dell'infermo : utile, in quanto la somministrazione del latte in determinate condizioni servirà eventualmente ad una specie di lavaggio dell'organismo stesso ; dannoso, in quanto la somministrazione del latte in altra maniera non servirà che a depauperare l'organismo di sostanze ancora imperfettamente ossidate, e forse suscettibili di ulteriore elaborazione.

Dalle osservazioni di ordine dietetico sopra questi ammalati, sorge adunque il precetto pratico che per essi il regime più adatto è quello in cui entra in gran parte l'*albumina vegetale*, ma in cui possono pure essere rappresentate in ordine decrescente le albumine del latte, delle uova, ed anche della carne. Per raggiungere poi l' effetto utile e non danoso del latte, effetto cui abbiamo testè accennato, oltre che a somministrarlo in dosi frazionate nella dieta mista, ora ricordata, converrà di tratto in tratto a periodi, prescriverlo sotto forma

di dieta assolutamente e prevalentemente lattea, affine di operare quella specie di lavaggio dell'organismo, già rammentata, ciò che ad intervalli non può essere che di giovamento all'infermo.

Nel *secondo gruppo* di nefritici invece abbiamo fatto rilevare, come è il filtro renale che ha la massima importanza, quindi noi dobbiamo rivolgere sopratutto la nostra attenzione nella escrezione nelle urine dei prodotti azotati: sarà maggiormente appropriata quella dieta che provoca l'eliminazione delle scorie più perfettamente elaborate. Orbene è il latte che risponde meglio a tali esigenze: col latte, col quale si ha anche un piccolo aumento dell'azoto urinario in totalità, si osserva pure (ed è ciò che più importa) un aumento nella eliminazione delle scorie azotate più perfette, tant'è che nel periodo latteo, il rapporto ureico (vero) assume il massimo valore; in seconda linea viene l'albumina vegetale, poi quella dell'uovo e della carne. Mentre adunque negli ammalati della prima serie il latte solo ad intervalli dovrebbe essere somministrato come alimento principale, in questa seconda categoria di infermi il latte dovrà essere il precipuo e costante ingrediente della dieta; e la riprova di queste nostre osservazioni, più di una volta l'abbiamo avuta nel corso delle indagini, considerando le variazioni dello stato generale degli ammalati a seconda delle diverse diete, cui erano sottoposti.

Tali le indicazioni di ordine dietetico che in base alle ricerche praticate sui nostri nefritici crediamo ci sia concesso di mettere innanzi: esse non molto si scostano invero dall'indirizzo dietetico proposto ed accettato di mano in mano in questi ultimi anni da clinici eminenti (1); ma acquistano per il nostro studio maggiore importanza in quanto che trovano loro ragion d'essere in criterî ed in concetti rinnovati, i quali hanno fondamento in fatti di indole clinica e sperimentale.

* * *

Se vogliamo frattanto riferire sinteticamente i risultati principali delle nostre indagini, verremo alle seguenti conclusioni:

1° sottoponendo nefritici e carcinomatosi a diete che tra loro diversificano per differenti albumine alimentari, si mettono in luce delle alterazioni del ricambio azotato (considerato nel sangue e nelle urine) evidentemente in rapporto colle varie albumine somministrate;

2° non tutti i nefritici offrono le stesse modificazioni del ricambio, di fronte alle diverse albumine alimentari; ma conviene distinguere a tale riguardo (indipendentemente dalla qualità della lesione anatomica del rene), due gruppi: nell'uno è l'alterato filtro renale, che ha la massima influenza sul ricambio; nell'altro è il metabolismo profondamente perturbato dell'organismo intero, che sembra avere la massima importanza;

3° il ricambio azotato di quest'ultimo gruppo di ammalati, non soltanto si differenzia assai spesso da quello presentato dagli altri nefritici, ma

(1) Si confronti la bella sintesi riportata sull'argomento da Devoto (Trattato ital. di Patol. e Terap. med.) e da Battistini (Rivista crit. di clin. med., 1904).

ancora offre in più punti analogia col ricambio dei carcinomatosi sottoposti all'azione delle stesse albumine alimentari;

4° reputiamo quindi giusto, in base alle nostre ricerche, il concetto di separare nettamente tale gruppo di nefritici (che noi per le caratteristiche dette, per meglio intenderci, chiameremo *discrasici*) da ogni altra categoria di nefropatici; simile distinzione crediamo sia giustificata non soltanto dallo speciale comportamento del ricambio, di fronte alle diverse albumine alimentari, ma ancora da criteri di indole clinica;

5° per la categoria dei nefritici da noi distinta (i così detti discrasici), è più appropriata, in generale, una dieta, in cui entri prevalentemente l'albumina vegetale, ed in minori proporzioni l'albumina del latte, dell'uovo ed anche della carne; solo ad intervalli sarà utile una dieta esclusivamente od almeno prevalentemente lattea. Per gli altri nefritici, presi in esame, il latte dovrà essere invece il precipuo e costante alimento, pur potendosi concedere ad intervalli piccole quantità delle altre diverse albumine.

***

Al mio Maestro, prof. Maragliano, che mi esortò alle presenti ricerche, più volte soccorrendomi di consiglio, i miei più vivi sensi di gratitudine.

Genova, aprile 1906.

BIBLIOGRAFIA.

1. ASCOLI G. *Vorlesungen über Urämie*. Jena, 1903.
2. ID. *Sulle modificazioni del ricambio in rapporto alla dieta ed a lesioni renali*. Bollettino dell'Accad. med. di Genova, 1899.
3. ID. *Zur Methodik und Bedeutung der Blutanalyse für die Kenntniss des Eiweissstoffwechsels*. Arch. für die ges. Physiol., Bd. 87.
4. ASCOLI G. u. DE GRAZIA F. *Zur Verteilung der Eiwessschlacken im Harn*. Berlin. klin. Vochenschr., 1901, n. 40.
5. BATTISTINI F. *Recenti studi sulla terapia dietetica delle nefriti*. Rivista critica di clin. med., 1904, n. 7, 8, 9, 10, 11.
6. BLEIBTREU. Pflüger's Arch., Bd. 44.
7. DEVOTO. *Malattie dei reni*. Trattato ital. di patol. e terap. medica.
8. GERVINO A. *Sul ricambio azotato intermedio*. Boll. dell'Accad. med. di Genova, 1903, n. 2.
9. GUMMLICH. Zeitsch. f. physiol. Chemie, XVII.
10. HALPERN. *Zur Frage der Stickstoffverteilung im Harn in patologischen Zuständen*. Zeitsch. f. Klin. med., Bd. 50, H. 5-6.
11. JAKSCH V. *Ueber die Menge des im Blute des Kranken Menschen sich vorfindenden Harnstoffes*. Leyden, Festschrift., I Bd.
12. ID. *Weitere Mittheilungen über die Vertheilung der stickstoffhaltigen Substanzen im Harne des Kranken Menschen*. Zeitsch. f. Klin. Med., 50, H. 3, u. 4.
13. KRÜGER u. SCHMIDT. Zeitsch. f. Physiol. Chemie, Bd. 31.
14. LANDAU. *Ueher die Stickstoffvertheilung im Harne des gesunden Menschen*. Deut. Arch. f. Klin. Med., Bd. LXXIX, H. 5-6.
15. MARAGLIANO E. *Note cliniche, chimiche e sperimentali sulle nefriti*. Clin. med., numero 7, anno 1902.
16. MÜLLER FR. *Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken*. Zeitsch. f. Klin. Med., XVI, 1889.
17. PFAUNDLER. Zeitsch. f. Physiol. Chemie, Bd. 30.
18. SCHÖNDORFF. *Eine neue Methode der Harnstoffbestimmung in thierischen Organen u. Flüssigheiten*. Pflüger's Arch., Bd. 62.
19. STRAUSS H. *Di chronischen Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit*, ecc., Berlin, 1902.

Tip Nazionale di G. Bertero e C.
(48)
L. POZZI, resp.

Anno XIII. **Roma, dicembre 1906** **Vol. XIII-M. (fasc. 12, *fine*).**

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal prof. AMICO BIGNAMI

Sulla genesi dell'antracosi polmonare.

Ricerche sperimentali del dott. FRANCESCO FELIZIANI.

Il 26 settembre 1903, al Congresso di Cassel, von Behring sosteneva che la tubercolosi polmonare dell'adulto risulta quasi sempre da una infezione intestinale sopravvenuta nella giovine età, specie nell'infanzia, in seguito alla alimentazione lattea. L'affermazione recisa del grande scienziato suscitò in favore e contro di essa le controversie più ardenti. Ma il dibattito vivace rimaneva ancora nel campo della discussione teorica, quando videro la luce, quasi contemporaneamente, i lavori interessantissimi di Calmette e Guérin e di Vallée. Questi faceva ingerire alle vitelline giovani e alle vacche, del materiale tubercolare, e spesso riscontrava, dopo un certo tempo, sia nelle une sia nelle altre, una tubercolosi diffusa dei polmoni e dei gangli tracheobronchiali, con integrità, o quasi, della mucosa enterica e delle ghiandole mesenteriche. Calmette e Guérin si servirono nelle loro ricerche, di capretti lattanti e di adulti. Alimentandoli con abbondante materiale tubercolare, essi videro: che nei giovani, dopo un certo tempo non si aveva nessuna lesione a carico dei polmoni, mentre i gangli mesenterici si erano fortemente ingorgati, e che al contrario negli adulti i gangli mesenterici si mantenevano sani, mentre i polmoni e i gangli tracheobronchiali diventavano fortemente tubercolosi.

Vasteenbergh e Grysez, nell' Istituto di Calmette, guidati da queste esperienze, vollero ricercare se lo stesso passaggio avveratosi per i bacilli di Koch, dall' intestino al polmone, non potesse avverarsi anche per le polveri di carbone; se cioè quel vario grado di antracosi che normalmente si trova nei polmoni degli adulti in genere, non avesse origine dalla ingestione col muco e colla saliva di quel pulviscolo di carbone che sta casualmente sospeso nell' aria dei comuni ambienti. Veramente, già sin dal 1862 il Villaret aveva sostenuto una dottrina simile, presto però distrutta dai consecutivi lavori di scienziati illustri, tra i quali eccelle, per le sue classiche ricerche in proposito, lo Zenker. In questi ultimi tempi (dicembre 1905, *Ann. Ist. Pasteur*), Vasteenbergh e Grysez ritornano precisamente alla ipotesi della origine intestinale dell'antracosi polmonare, con una nettezza impressionante di risultati sperimentali conclusivi. I due autori hanno preso come animali di prova le cavie, ed han visto che facendo ingerire ad esse l' inchiostro di Cina, la polvere di carbone, il carminio, misti agli alimenti, ovvero introdotti nello stomaco mediante la sonda esofagea, negli adulti si ritrovavano, all' autopsia, i polmoni perfettamente pigmentati in nero o in rosso, a seconda della sostanza adoperata, mentre restavano intatti i gangli mesenterici; nei giovani invece i gangli mesenterici, arrestando facilmente le polveri penetrate attraverso l' intestino nei vasi chiliferi, si pigmentavano fortemente, mentre rimanevano affatto normali i polmoni.

Per vedere sino a qual punto questo fenomeno si verificasse in seguito alla inspirazione delle polveri, Vasteenbergh e Grysez ponevano in un inalatore dei conigli a cui avevano legato l'esofago, e dei conigli sani. Videro che nei primi non si aveva affatto l' antracosi polmonare in seguito a forte inalazione di fumo; la quale antracosi si verificava invece intensa nei secondi. Come controprova, dopo aver tamponato un grosso bronco in un coniglio, e in un altro un bronco lobare, dopo una protratta seduta nell' inalatore, si accorsero che ambedue i polmoni di questi conigli erano antracotici; ma mentre nel polmone libero i granulini neri erano disposti con grande prevalenza negli alveoli, nel polmone sottratto al contatto dell' aria invece, si notavano esclusivamente nel tessuto interalveolare. Per dimostrare inoltre il passaggio delle polveri di carbone attraverso alle vie linfatiche, i due autori iniettarono un cmc. di inchiostro di Cina nella cavità peritoneale di cavie giovani e di cavie adulte. Dopo uno o due giorni dall' iniezione, essi notarono un discreto grado di antracosi polmonare negli adulti e nulla nei giovani. E mentre nei primi i gangli mesenterici eran privi di pigmento, nei secondi, invece, questi si mostravano fortemente ingorgati e neri. Vasteenbergh e Grysez concludevano dalle loro esperienze: che normalmente l' antracosi polmonare è di origine intestinale, e che le polveri penetrano nell'alveolo per le vie aeree solo quando queste si trovino patologicamente indebolite nella loro funzione di arresto e

di espulsione dei corpi estranei, ovvero quando l'individuo respiri per un tempo prolungato in un ambiente assai ricco di polveri o di fumo.

Le mie ricerche di controllo si svolsero sopra cinque serie di cavie, e mi servii delle cavie, appunto per seguire scrupolosamente, anche nella scelta degli animali, gli autori su citati.

La prima serie comprendeva tre cavie giovani e tre adulte, a cui feci ingerire in un sol pasto, una abbondante quantità di pillole di mollica di pane imbevute d'inchiostro di Cina liquido e denso. Alle cavie della seconda serie, pure esse in numero di sei (tre giovani e tre adulte), feci pervenire direttamente l'inchiostro di Cina nello stomaco per mezzo della sonda esofagea. Sacrificati quindi gli animali 24, 48, 72 ore dopo l'unica ingestione sperimentale, prelevavo da essi i polmoni e le ghiandole tracheobronchiali. L'osservazione microscopica di questi organi rivelò in quasi tutte le cavie adulte e anche in qualcuna delle giovani, un certo grado di pigmentazione granulare nera del polmone, che non si era rivelata ad occhio nudo. I granulini neri si vedevano inclusi in grosse cellule, le quali in grande maggioranza eran disposte nell'interno dell'alveolo, e solo in piccola parte nel parenchima. Nessuna traccia di pigmento notavasi nell'interno dei vasi. In una terza serie di esperimenti mi servii di sei cavie, tutte adulte, che trattai per cinque giorni di seguito con ripetuti e abbondanti sondaggi di una miscela di inchiostro di Cina e carminio, o di solo carminio sospeso nell'acqua. Uccisi gli animali sei ore dopo l'ultimo sondaggio, e al microscopio trovai nei polmoni le solite *staubzellen* a granuli neri, anche in quelle cavie che avevano ricevuto nello stomaco il solo carminio. Nelle sezioni dell'intestino si vedevano i granuli di pigmento aderire alla superficie dello strato epiteliale cilindrico della mucosa, ma non penetrare in esso. Non si ritrovava affatto pigmento nei gangli mesenterici e nel fegato.

Lo stesso reperto osservato nei polmoni delle cavie adulte e di qualcuna giovine delle tre serie suddette, ebbi campo, del resto, di osservare in tutti i polmoni di cavie adulte non sottoposte a nessun trattamento, che avevano vissuto nello stesso ambiente delle precedenti.

Inoltre, in due conigli che avevo operato di pneumoectomia e che, dopo guarigione, avevo sottoposto a ripetute e abbondanti ingestioni di inchiostro di Cina e carminio per cinque giorni di seguito, esaminato microscopicamente il tessuto polmonare prima e dopo i sondaggi, non trovai assolutamente traccia alcuna di pigmentazione.

Che poi il passaggio delle polveri non si avverasse dall'intestino al polmone nemmeno negli animali giovanissimi, lo verificai in una quarta serie, formata da sei cavie di appena 25 giorni d'età, le quali, dopo numerose e abbondanti ingestioni della solita miscela d'inchiostro di Cina e carminio, non presenta-

rono nulla a carico dell'intestino, dei gangli mesenterici, del parenchima epatico e dei polmoni,.

Nella quinta serie di esperienze, usai quattro cavie: due giovani e due adulte, alle quali iniettai un cmc. di inchiostro di Cina nel peritoneo. Uccise due di queste cavie (una giovine e una adulta) dopo 24 ore, e le altre due dopo 48 ore, non trovai traccia di pigmentazione nera nei polmoni di esse, salvo qualche cellula a polvere in una delle due cavie adulte.

Da tutte le suddescrittte esperienze ho concluso:

1° Che in seguito alla ingestione sperimentale di polveri di carbone e di carminio, non si produce una corrispondente pigmentazione dei polmoni.

2° Che queste polveri, ingerite, non attraversano la mucosa intestinale, e non si ritrovano quindi nel fegato e nelle ghiandole mesenteriche.

3° Che alla iniezione di inchiostro di Cina nel cavo peritoneale non consegue l'antracosi del polmone.

E' naturale che gli stessi risultati debbansi avere per quelle polveri, che respirate per caso con l'aria ambiente, sieno giunte nel tubo intestinale col veicolo del muco e della saliva.

* * *

Ora, perchè appunto l'azione biologica dei germi non è affatto paragonabile con l'inerzia delle polveri, dal fatto che non avverasi per queste il passaggio attraverso la mucosa intestinale, non possiamo naturalmente dedurre che lo stesso debba avvenire pel bacillo di Koch e per gli altri batteri.

D'altra parte è certo però che la conferma della nuova teoria di Vasteenbergh e Grysez avrebbe rafforzato non poco i risultati delle ricerche di Calmette e Guérin, perchè è logico pensare che, se la mucosa dell'intestino si lascia facilmente attraversare da granuli inerti, per lo meno altrettanto facilmente permetterà il passaggio dei germi, anche se si voglia prescindere da quel potere offensivo, talora così potente, che è insito nella vitalità dei loro protoplasmi (1).

Dott. Francesco Feliziani.

---

(1) Il lavoro sperimentale, di cui il presente articolo è un riassunto, fu da me presentato come dissertazione di laurea il giorno 30 di giugno del corrente anno alla Segreteria della R. Università di Roma, e discusso il 14 di luglio.

Pochi giorni dopo, la Redazione del *Policlinico* accettò gentilmente questa nota riassuntiva.

Dott. Francesco Feliziani.

II.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MODENA
diretto dal prof. A. DIONISI

Comportamento dei testicoli negli animali stimizzati

per il dott. UGO SOLI, assistente.

Comunicazione preventiva.

Dai risultati delle osservazioni e delle esperienze di alcuni autori sembrerebbe esistere un rapporto funzionale fra timo e testicolo, dimostrato dai tre seguenti gruppi di fatti:

1) dall'avere notato che in alcuni animali, analogamente a quanto avviene nell'uomo, il timo continua a crescere in grandezza, finchè l'animale raggiunge la maturità sessuale, e da questo momento ne incomincia l'involuzione. Così Noel-Paton e Goodall (1904) nelle loro ricerche sistematiche sulle cavie videro che il timo comincia la sua involuzione precisamente quando l'animale diviene capace a riprodursi;

2) dalla constatazione di un notevole aumento di peso del timo negli animali castrati in confronto con altri interi, come risulta dalle ricerche fatte dal Calzolari fin dal 1898 sui conigli, da Henderson (1904) sui bovini e da Goodall (1905) sulle cavie. Henderson trovò inoltre nei tori, che avevano servito per la monta, come pure nelle vacche, usate per la riproduzione, una più spiccata atrofia del timo;

3) finalmente dalle osservazioni di Noel-Paton (1904), che rilevò un aumento del peso dei testicoli nelle cavie stimizzate, in confronto con quello degli animali testimoni interi. Quest'osservatore venne perciò alla conclusione che, prima che il timo cominci ad atrofizzarsi, l'asportazione dell'organo è seguìta da un rapido accrescimento del testicolo, talchè utilizzando i risultati suoi e quelli dell'Henderson gli parve che vi fosse fra timo e testicoli come un'azione antagonista, ambedue ostacolandosi a vicenda nello sviluppo.

Dunque, inizio dell'involuzione del timo, quando il testicolo raggiunge il suo completo sviluppo, ritardo dell'involuzione del timo in seguito alla castrazione ed aumento del testicolo negli animali stimizzati costituiscono un triplice ordine di fatti, sui quali l'ipotesi di una probabile relazione funzionale fra timo e testicoli pare abbastanza fondata.

Ora tutti questi dati di fatto risultano da esperienze un po' frammentarie, talvolta poco numerose e fatte su animali molto differenti. Inoltre, riguardo al comportamento del testicolo in seguito all'asportazione del timo v'è un solo gruppo di osservazioni — quelle di Noel-Paton — i cui risultati sono contradittorii perchè, mentre negli animali delle prime due serie, dalle quali l'A. trae le sue conclusioni, si ha un aumento del testicolo in seguito alla stimizzazione, in quelli della terza si ha il fatto opposto, cioè diminuzione del testicolo, come appare dalla seguente tabella:

Peso medio in gr. dei testicoli.

	Animali stimizzati	Animali controlli	
I serie	0.23	0.18	(medie di 6 osservazioni)
II »	0.88	0.60	(» 16 »)
III »	1.24	1.33	(» 2 »)

Mi è sembrato perciò opportuno di tornare sull'argomento e mi sono proposto di studiare nei medesimi animali il comportamento del timo, in seguito alla castrazione, e del testicolo dopo la stimizzazione; a questo secondo problema specialmente mi premeva dirigere le mie ricerche, perchè di esso si era occupato un solo osservatore e per di più con risultati contradittorii, come ho riferito.

Per studiare il timo nella castrazione scelsi dapprima i conigli, per mettermi nelle medesime condizioni del primo osservatore, il Calzolari.

Ne presi in osservazione dodici, sei dei quali furono castrati e poi sacrificati dopo 30-60-75-90-120 giorni, contemporaneamente con i corrispondenti controlli interi.

Dalla media complessiva, che qui sotto riporto, risulta una notevole differenza in più nel peso e volume del timo negli animali castrati, come aveva già veduto Calzolari.

	Peso in gr. del corpo	Peso del timo	Peso del timo ‰ del peso corpo
An. controllo	1613	2.189	1,10
» castrato	1748	3.030	1,54

Però nel corso di queste mie ricerche ho ancora rilevato un fatto, che, a mio parere, credo abbastanza interessante e del quale sarà forse opportuno tenere conto, quando si tenti una interpretazione della funzione del timo. In questa serie di animali ho osservato una costante differenza in meno del peso della milza negli animali, nei quali si ha aumento del timo, cioè nei castrati. Dalla seguente tabella risulta una correlazione nelle variazioni di peso fra milza e timo, in questo senso, che ad una differenza in più del timo corrisponde una differenza in meno della milza; quindi quest'ultima diminuisce quando il timo aumenta.

Però la diminuzione della milza, per quanto costante e sensibile, è meno grande dell'aumento del timo.

Cifre medie complessive di 6 osservazioni.

	Peso in gr. del timo ‰ del peso del corpo	Peso in gr. della milza ‰ del peso del corpo
Animale castrato	1,54	0,53
» controllo	1,10	0,70

Riguardo poi agli effetti della stimizzazione sul volume dei testicoli, non essendomi dapprima riuscito di esperimentare sui conigli per varie ragioni, pensai opportuno di ricorrere ai polli, in causa delle seguenti considerazioni.

Siccome nel pollo — come negli uccelli in genere — il timo occupa quasi esclusivamente la regione cervicale, spingendosi solo con qualche piccolo lobulo entro il torace, ed è posto sulla faccia posteriore o dorsale del collo, immediatamente sotto la pelle, la sua asportazione completa riesce abbastanza facile. Infatti, appena incisa la pelle del collo e dissecata dai tessuti sottostanti, si osserva ai due lati, lungo la vena giugulare e il pneumogastrico, una specie di nastro costituito da tanti lobuli rotondeggianti, appiattiti, di colorito grigio-roseo, che si estende dal corno dell'arco ioide fino a livello della forchetta dello sterno o un po' più in basso, nella parte superiore del torace, fino in vicinanza del lobo tiroideo dello stesso lato. Negli individui giovani il più delle volte appare sotto forma di un nastro continuo; negli adulti invece si osserva sotto forma di parecchi lobi, in numero da 5 a 10 per ogni lato, disposti a rosario lungo il decorso della vena e del nervo.

La seconda ragione, che mi decise alla scelta di questi animali, fu che, avendo i polli un timo quasi persistente, si poteva prevedere che in essi si ottenessero effetti più evidenti che in molti altri animali; ho detto quasi persistente perchè, sebbene anche nei vecchi polli lo si osservi sempre abbastanza sviluppato, da ricerche che ho fatto preventivamente, e che riferirò nel lavoro completo, risulterebbe che quantunque il peso assoluto del timo vada aumentando col crescere dell'età, pur tuttavia questo accrescimento non è proporzionale all'aumento di peso dell'animale; così ne risulta che il peso assoluto dell'organo cresce con l'età, ma non relativamente al peso del corpo.

Cominciai anzitutto col ripetere sui polli l'osservazione del comportamento del timo in seguito alla castrazione. A questo scopo presi in esame 8 coppie di animali della medesima razza e coppia per coppia della medesima età; questa fra le diverse coppie variava da 5 a 10 mesi.

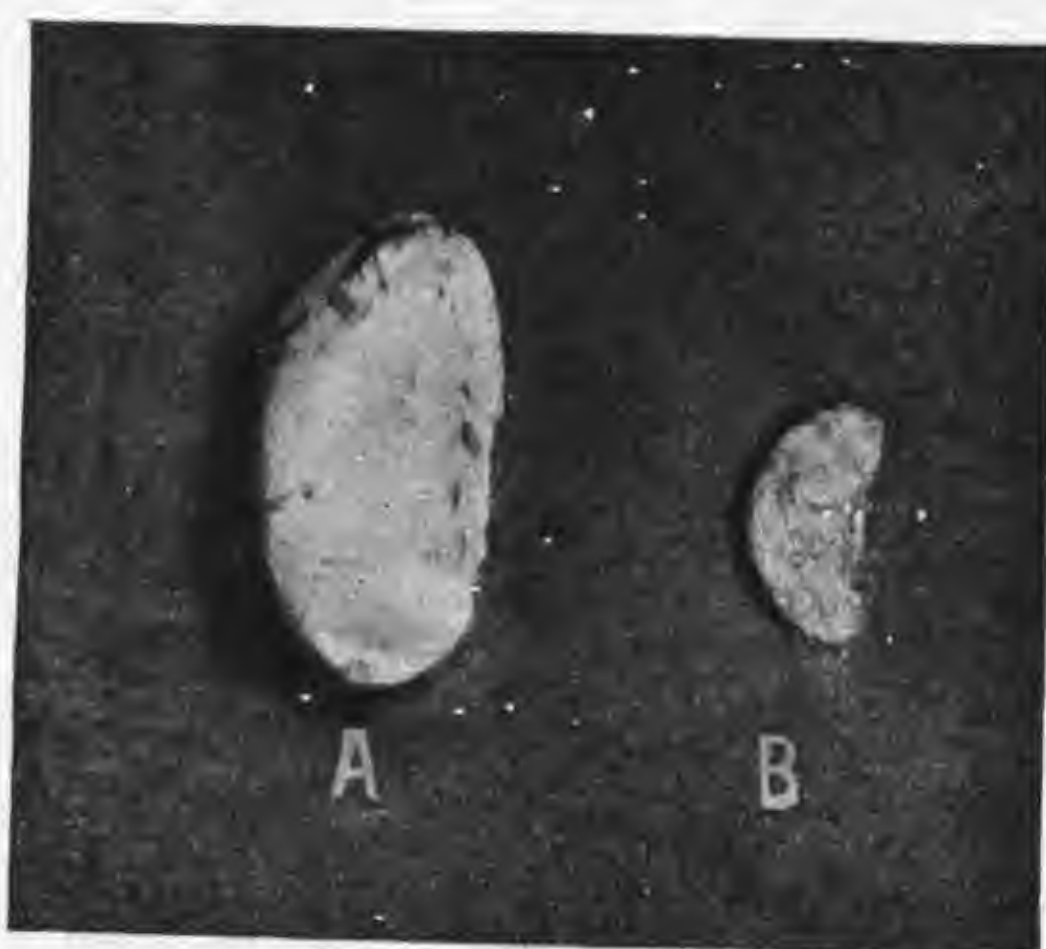
Mi risultò — analogamente a quanto avevo osservato nei conigli — una notevole differenza in più nel peso e nel volume del timo dei capponi in confronto con quello dei corrispondenti galli, come risulta dalle seguenti medie complessive:

	Peso del corpo	Peso del timo	Peso del timo ‰ gr. del peso del corpo
	—	—	—
Gallo.........	1656	1.128	6,8
Cappone	1806	2.113	11,6

Una volta stabilito questo, eseguii l'asportazione del timo per vedere l'eventuale comportamento del testicolo durante l'accrescimento. In questa mia nota mi limito a riferire su 5 coppie di giovani galli.

Coppia per coppia erano della medesima età e tutti della stessa razza; furono stimizzati a 25-45-65-70 giorni di età e tenuti in osservazione da due a tre mesi.

Quando li sacrificai avevano un'età varia da due mesi e mezzo a cinque. Riporto qui i dati riguardanti queste esperienze e i risultati ottenuti:

		Peso dei testicoli	Età alla morte	Durata dell'esperienza
I	Controllo	gr. 8.240	5 mesi	80 giorni
	Stimizzato	» 3.315		
II	Controllo	gr. 11.015	5 mesi	85 giorni
	Stimizzato	» 8.090		
III	Controllo	gr. 6.670	4 ½ mesi	90 giorni
	Stimizzato	» 4.833		
IV	Controllo	gr. 0.152	2 ½ mesi	60 giorni
	Stimizzato	» 0.100		
V (1)	Controllo	gr. 1.397	3 ½ mesi	75 giorni
	Stimizzato	» 0.126		

coppia V A) testicolo del gallo controllo.
B) testicolo del gallo stimizzato.

Risulta quindi che nei giovani galli, in seguito alla precoce stimizzazione, si verifica una notevole differenza in meno nel peso e nel volume del testicolo, in confronto col relativo controllo della medesima età e di peso presso a poco uguale.

Dalla osservazione di alcuni organi (milza, capsule, tiroide, ipofisi) non avrei finora rilevato in essi variazioni costanti, tranne forse un lieve aumento della tiroide negli animali stimizzati; ma a questo proposito le osservazioni sono ancora troppo scarse e le variazioni troppo piccole per potere dedurre alcunchè

(1) I due animali di questa coppia furono presentati alla IV Riunione della Società Italiana di Patologia, tenutasi in Pavia il corrente ottobre.

di certo. Più evidenti e costanti appaiono le modificazioni nei caratteri sessuali secondari (cresta, bargigli, piumaggio); infatti spesso accade che l'animale stimizzato, per il complesso dei suoi caratteri esterni, somigli molto più ad una femmina che ad un gallo. Questo fatto era evidentissimo nella coppia V.

Riguardo alle variazioni nel peso dell'animale, dalle cifre principali dei protocolli delle mie esperienze, che qui riporto, pare che la stimizzazione, all'età nella quale la praticavo io, non abbia influenza. E' un fatto comunemente osservato che gli animali, sia mammiferi che uccelli, generalmente continuano a crescere, mantenendo fra loro quella certa proporzionalità di peso che esisteva alla nascita; cosicchè il più piccolo rimane sempre tale, e quello che alla nascita aveva un peso maggiore, lo conserva sempre. Ora, negli animali miei ho confermato questo fatto indipendentemente dall'essere o no stimizzati, come risulta dalla tabella seguente:

Peso degli animali in grammi.

		Aprile (oper.)	Giugno	Luglio
I	Controllo	286	716	940
	Stimizzato	278	716	900
II	Controllo	296	750	910
	Stimizzato	288	700	850
III	Controllo	232	560	725
	Stimizzato	235	620	800
		Luglio (oper.)	15 settembre	25 settembre
IV	Controllo	167	340	325
	Stimizzato	170	390	356
V	Controllo	200	480	585
	Stimizzato	202	545	677

Come spiegare ora i risultati miei e quelli del Paton, fra loro contradittori? Premesso che i risultati miei sono contradittori con quelli delle due prime serie dell'osservatore inglese e collimano con quelli della terza, penso che la disparità dei risultati possa dipendere dalla diversità degli animali adoperati, ma sopratutto dalla diversa durata del periodo di osservazione, dopo che gli animali furono stimizzati.

Infatti, io ho sempre tenuto in vita gli animali per due mesi e mezzo o più — solo una volta due mesi — mentre il Paton, dopo l'asportazione del timo, di regola sacrificava gli animali dopo un mese e solo eccezionalmente più tardi.

Potrebbe quindi darsi, ch l'aumento di peso del testicolo, in seguito all'asportazione del timo, osservato dal Paton, fosse solamente fugace e transitorio, come pare avvenga in altre glandole in seguito all'asportazione di alcuni organi. Così, in appoggio di questa mia ipotesi, accennerò come in

alcune ricerche, cui sto attendendo, io abbia potuto constatare, analogamente a Marassini nelle capsule surrenali in seguito alla castrazione, dapprima un notevole aumento di peso, in seguito diminuzione, fino al ripristinamento della media primitiva, e, prolungando ancora l'osservazione per un tempo maggiore, diminuzione fino a raggiungere un peso inferiore alla media dei controlli interi. Ora, se alcunchè di analogo avvenisse nel testicolo in seguito alla stimizzazione, si potrebbero intendere ed interpretare ugualmente bene i risultati del Paton ed i miei, quantunque fra loro apparentemente contraddittori.

Da queste mie osservazioni sui polli risulta quindi:

1° a parità di condizioni e di età, il timo dei capponi è notevolmente superiore, in peso e volume, a quello dei galli. Questa differenza raggiunge un valore molto elevato, tale che il timo del cappone è quasi il doppio di quello del gallo;

2° nei giovani galli, in seguito alla stimizzazione, si osserva una differenza assai notevole in meno del volume e del peso del testicolo, in confronto del rispettivo controllo della stessa età, razza e peso.

Una spiegazione plausibile di tali risultati è difficile immaginare, tanto più che le ricerche microscopiche, dirette a stabilire eventuali differenze fra i testicoli degli animali stimizzati e degli animali controlli, non sono che iniziate.

A me basta per ora di richiamare l'attenzione degli studiosi su questi risultati, che dimostrano quanto siano complessi i rapporti fra questi due organi.

Modena, 1° ottobre 1906.

LETTERATURA.

1898. Calzolari. *Recherches expérimentales sur un rapport probable entre la fonction du thymus et celle des testicules.* Arch. ital. di Biol.

1904. Henderson. *On the relationship of the thymus to the sexual organs.* I. *The influence of castration on the thymus.* Journal of Phys. Vol. XXXI.

1904. Noel Paton e Goodall. *Contribution to the physiology of the thymus.* Journal of Phys. Vol. XXXI.

1904. Noel Paton. *The relationship of the thymus to the sexual organs.* II. *The influence of removal of the thymus on the growth of the sexual organs.* Journal of Phys. Vol. XXXII.

1905. Goodall. *The post-natal change in the thymus of Guinea pigs, and the effect of castration on thymus structure.* Journal of Phys. Vol. XXXII.

1906. Marassini. *Sopra le modificazioni che si hanno nelle capsule surrenali in rapporto con alcune variazioni della funzione genitale e della funzione renale.* Lo Sperimentale. Fasc. II.

III.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
diretta dal prof. comm. V. PATELLA

Ricerche sulla reazione battericida nel liquido cefalo-rachidiano dei tifosi

per il dott. FORTUNATO CORSINI, assistente.

Molti a partire da Widal e Sicard (*Etude sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde:* Annales de l'Institut Pasteur, 1897) hanno dimostrato che le agglutinine non appaiono durante la vita nel liquido cefalo-rachidiano anche quando il siero di sangue possiede un alto valore agglutinante. Nel loro lavoro hanno citato un caso di un ammalato affetto da meningismo nel decorso della infezione Eberthiana nel quale il potere agglutinante del siero sanguigno era di 1 : 20000 mentre il liquido cefalo-rachidiano era completamente sprovvisto di qualsiasi reazione agglutinante.

La reazione battericida quindi in questo liquido se fosse esistita poteva, se ricercata con il metodo adoperato dallo Stern e dal Körte, essere assai differente da quella ottenuta dal siero di sangue e la differenza in più dei valori ottenuti avrebbe potuto darci un criterio che l'agglutinina può esercitare sullo sviluppo dei bacilli di Eberth. Partendo da questo concetto volli ricercare nel liquido cefalo-rachidiano questa reazione battericida contemporaneamente a quella del siero di sangue di ammalati di febbre tifoidea. Nelle mie ricerche tenni in considerazione anche l'esame culturale dei due liquidi, siero di sangue e liquido cefalo-rachideo non che il potere agglutinante di ciascuno di essi.

Per la ricerca della reazione battericida mi sono servito dello stesso metodo adoperato da Körte e dallo Stern nel loro lavoro, pubblicato nella *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1904, n. 9, e dal Hahn e dal Körte e Steimberg (*Deutsches Archiv für Klinische Medizin*, 1905, 82 Band). Tuttavia ho creduto di doverne parlare tanto più che in qualche particolare io mi sono un po' allontanato dalla tecnica da loro adoperata.

Il metodo si avvicina nell'essenza a quello usato nell'Istituto di Ehrlich di cui una descrizione si trova in un articolo di M. Neisser in Ehrlich's *Arbeiten zur Immunitätsforschung*, Berlin, 1904, solamente fu leggermente modificato per facilitare l'impiego della reazione battericida in una serie di ricerche per l'impiego di più piccole quantità di siero tanto di quello in esame, quanto di quello contenente il complemento. Consiste nella determinazione della quantità di siero contenente la sostanza termostabile che messa in contatto con una determinata quantità di siero di coniglio normale contenente la sostanza

termolabile o complemento e con una determinata quantità di bacilli di Eberth è capace di ostacolare lo sviluppo dei germi.

Nella tecnica quindi va tenuto conto della presa del siero di sangue in esame, della presa del siero di coniglio normale, della coltura del bacillo di Eberth.

Nelle mie ricerche, mentre lo Stern, il Körte e Steinberg prelevano il sangue dal polpastrello del dito previamente disinfettato con alcool ed etere, io mi sono servito del salasso eseguito con la pipetta Tursini-Silvestrini nella mediana cefalica, per avere una maggior quantità di sangue onde il siero fosse più facilmente separato, e per una maggior sicurezza nell'avere un siero perfettamente sterile.

Mediante un filo di platino staccavo il coagulo che si formava aderente alla pipetta e poi lasciavo riposare, aspirando poi con una pipetta sterile la quantità di siero necessario. Un centimetro cubico è sufficiente per una ricerca. Si diluisce questo con 9 cm.^{3} di una soluzione fisiologica al 0.85 % previamente sterilizzata per avere una diluzione di 1 : 10 che secondo i precitati autori è la più adatta e corrispondente al metodo da loro seguìto. Questo siero va prelevato immediatamente prima della ricerca, per quanto la sua azione battericida si mantenga anche dopo 1-3 giorni, ma però più debole.

Mi sono servito in tutte le mie ricerche di uno stesso coniglio del peso di kgr. 2 ½ ben sviluppato. Dopo aver rasa la pelle e disinfettata secondo la abituale tecnica, mettevo allo scoperto una vena dell'animale dove infiggevo una pipetta Tursini, previamente sterilizzata. Raccoglievo asetticamente così dopo avvenuta la coagulazione e la separazione del siero 1 cm.^{3} di siero che diluivo con 15 cm.^{3} di soluzione fisiologica al 0.85 % sterilizzata. Questa essendo la diluzione consigliata.

Per le mie esperienze impiegai lo stesso germe coltivato in agar comune, che io con esperienze preliminari aveva scelto tra le varietà che possedevo in laboratorio e preferii quel germe che mostravasi abbastanza sensibile alla reazione battericida. Dalla cultura in agar facevo un trapianto in brodo semplice usando poi la cultura dopo 24 ore di permanenza in termostato a 37°. Invece del brodo semplice, secondo il consiglio degli autori, sarebbe stato necessario utilizzare un liquido nutritivo a composizione costante, ma come essi io pure ho adoperato un brodo preparato contemporaneamente che trovavasi perciò nelle migliori condizioni volute. Dalla cultura in brodo di 24 ore ricorrevo poi alla diluzione che facevo nel modo seguente: a 100 cm.^{3} di brodo aggiungevo 1 cm.^{3} di cultura: prelevavo subito dopo 1 cm.^{3} di questa soluzione e lo mettevo in 100 cm.^{3} di brodo: ottenendo così una diluzione della cultura di 1 : 10000. Hahn e gli altri sperimentatori sopracitati hanno utilizzato una soluzione di 1 : 5000: ma devo confessare che nelle ricerche preliminari da me eseguite ottenevo risultati più soddisfacenti con la soluzione da me adottata.

Si prende poi un numero indeterminato di provette della lunghezza di 10 cm.^{3} e del diametro di 1.5 cm. sterilizzate. Con una pipetta sterile met-

tevo in ciascuna di esse 1 cm.^{3} di soluzione fisiologica a 0.85 % essa pure previamente sterilizzata.

Alla prima provetta si aggiunge 1 cmc. di siero da esaminare, diluito come sopra ho detto e inattivato, alla temperatura di 56° per mezz'ora. Quando è avvenuta la mescolanza, aspiro con pipetta (sterile) 1 cmc. della mescolanza e la passo nella 2ª provetta: poi un centimetro cubico della 2ª mescolanza la passo nella 3ª provetta, e così via: di modo che le diluzioni di siero, tenuto conto della prima diluzione fatta avanti l'inattivamento, vengono in quest'ordine: 1 : 20 — 1 : 40 — 1 : 80 — 1 : 160 — 1 : 320 — 1 : 640 — 1 : 1280 — 1 : 2560, ecc.

A ciascuna di queste provette contenenti un centimetro cubico di siero inattivato nelle proporzioni accennate, aggiungevo mezzo centimetro di cultura di bacilli di Eberth, diluita come abbiamo veduto, e mezzo di siero di coniglio normale, esso pure diluito.

Ponevo tutte le provette in termostato, alla temperatura di 37° per due ore e mezzo, 3 ore al massimo. Gettavo poi il contenuto di ciascuna in agar ed in una capsula Petri corrispondente. (In precedenza avevo numerato le capsule Petri e le provette). L'agar contenuto in provette in quantità di 15 cmc., previamente disciolto a temperatura elevata, veniva conservato per il momento voluto ad una temperatura di 39-40 gradi. A questa temperatura rimaneva sempre liquido, poichè la solidificazione di esso avviene ad una temperatura più bassa, e non poteva nuocere allo sviluppo dei germi. Contemporaneamente al contenuto delle provette, lo gettavo in capsula Petri affinchè la seminagione avvenisse il più possibile omogenea: lasciavo riposare la Petri su tavolo di marmo affinchè avvenisse il consolidamento nell'agar.

Tenevo poi le capsule per 12 ore al termostato a 37° perchè avvenisse lo sviluppo dei germi, avendo l'accortezza di tenere in alto la parte della capsula a contatto con l'agar, perchè l'acqua di evaporazione formatasi entro la capsula non si condensi sul coperchio della Petri, rendendo piu difficile il conteggio delle colonie. Ricorrevo poi al conteggio di queste con l'apparecchio di Wolffhügel.

Molto importanti per la valutazione dell'esperienza sono i controlli, che debbono essere tre.

Il primo contiene 1 cmc. di soluzione fisiologica e ½ cmc. di cultura batterica: questa viene gettata in agar senza permanere in termostato.

Il secondo contiene la stessa quantità e le medesime sostanze del primo, ma avanti di essere gettato in agar deve stare in termostato come le altre provette. Questo controllo ci indica l'aumento di bacilli senza l'influenza nè del siero di coniglio, nè del siero in esame: dà, di solito, un numero infinito di colonie.

Il terzo controllo contiene, oltre tutto quello che trovasi nei primi due, mezzo centimetro cubico della diluzione del siero di coniglio. Anche questo dopo una permanenza in termostato di 37° per 2 ore e mezzo, viene gettato in agar.

Questo controllo ci indica l'influenza che il siero di coniglio esercita sullo sviluppo dei bacilli del tifo.

Dalle ricerche dei predetti autori, conformemente a quanto risultò dalle mie, risulta che questo controllo dette un numero di colonie maggiore del controllo I, e un po' minore del controllo II. Il siero fresco di coniglio normale agisce solo leggermente contro lo sviluppo dei germi. Secondo gli autori, le quantità di siero fresco di coniglio e di siero di ricerca sono sufficienti a dare la reazione battericida.

Cercai di agire in modo che fosse garantita la completa sterilizzazione, ma debbo confermare che molte volte la reazione non mi apparve così evidente come parrebbe dovesse accadere teoricamente parlando, e lo sviluppo dei germi fu talvolta così numeroso da non permettere nessun conteggio delle colonie, per cui dovetti ripetere l'esperienza. Assicuratomi con esperienze preliminari che il metodo poteva darmi dei valori pratici per conoscere il maggiore o minor valore battericida del siero di sangue di un ammalato di tifo, volli studiare contemporaneamente nel liquido cefalo-rachidiano questa reazione battericida, seguendo scrupolosamente la tecnica descritta, per vedere in quale rapporto potesse essere eventualmente con quella ottenuta dal siero di sangue.

Per far ciò prelevai a ciascun ammalato che servì per le mie esperienze pochi centimetri cubici di liquido cefalo-rachidiano, eseguendo la tecnica della puntura alla Quinche, che per essere molto ben nota, essendosi ormai resa d'uso giornaliero in ogni istituto pediatrico ed in ogni clinica medica generale, mi dispensa dalla descrizione.

Aggiungerò solo che nelle numerose punture lombari eseguite, non ebbi a constatare nessun inconveniente da parte dei pazienti sottoposti a tale atto operativo, ed il liquido, ad eccezione di qualche rara volta in cui venne misto a sangue (in tal caso abbandonai l'esperienza), sgorgò sempre limpido dall'ago.

Diluivo un centimetro cubico di liquido cefalo-rachidiano con 9 centimetri cubici di soluzione fisiologica 0.85 %, come avevo praticato con il siero di sangue: inattivavo allo stesso modo alla temperatura di 56° per mezz'ora tale diluzione.

Dirò subito che i risultati ottenuti non variarono gran che con diluzioni più concentrate ed anche con liquido cefalo-rachidiano senza essere stato per nulla diluito.

Per titolo della reazione battericida ritenevo, seguendo il criterio degli autori citati, quella diluzione di siero di sangue o di liquido ottenuta nei passaggi da una provetta all'altra come ho già riferito sopra, capace di darmi uno sviluppo di colonie o uguale o immediatamente inferiore al controllo terzo.

Così, per esempio, se una diluzione all'1 : 40000 è capace di influenzare lo sviluppo dei germi, tanto da farmi avere un numero di colonie leggermente inferiore a quello del controllo terzo, significa che è sufficiente già quella quantità di siero così diluita a dare insieme al complemento contenuto nel siero del coniglio, una reazione battericida.

Riporto per brevità solamente i risultati ottenuti con quelle ricerche nelle quali non fu possibile alcun dubbio nella ben riuscita esperienza, e trascuro tutti gli altri casi da me studiati, poichè se mi fornirono dati del tutto conformi, non mi poterono con altrettanta sicurezza garantire della scrupolosa esattezza della tecnica eseguita.

OSSERVAZIONE I. — G.... B...., di anni 38, di Sovicille: entrata in Clinica medica generale il 9 ottobre 1905: coniugata, colona. — Infezione Eberthiana grave.

Presa del sangue in 2ª settimana, temperatura 39°.5:
Cultura in brodo (metodo Castellani), sterile.
Titolo del potere battericida: 1 : 320000 = III.
Reazione Gruber-Widal, intensa.

Presa del liquido cefalo-rachidiano in 2ª settimana, temperatura 39°.4:
Cultura in brodo (metodo Castellani): sterile.
Titolo del potere battericida 1: 10 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: negativa.

OSSERVAZIONE II. — P..... I....., di anni 23: entrato in Clinica il 10 novembre 1905, celibe, carbonaio. Infezione Eberthiana a decorso grave.

Presa del sangue in 2ª settimana, temperatura 39°:
Cultura in brodo (metodo Castellani): sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 640000 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: intensa.

Presa del liquido cefalo-rachidiano in 2ª settimana:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 20 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: negativa.

OSSERVAZIONE III. — C..... G....., di anni 37: entra in Clinica il 19 novembre 1905, di Sovicille, celibe, bracciante. Infezione Eberthiana a decorso non molto grave.

Presa del sangue in 3ª settimana, temperatura 38°.5:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 500 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: molto intensa.

Presa del liquido cefalo-rachidiano in 3ª settimana, temperatura 38°:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 20 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: negativa.

OSSERVAZIONE IV. — G..... P....., di anni 22, nubile, di Monticiano: entrata in Clinica il 24 novembre 1905. Infezione Eberthiana a decorso molto grave.

Presa del sangue in 3ª settimana, temperatura 38°.4:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 40000 = al controllo III.
Sierodiagnosi: molto intensa.

Presa del liquido cefalo-rachidiano in 3ª settimana, temperatura 38°.4:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 20 = al controllo III.
Sierodiagnosi: negativa.

Osservazione V. — G...... P....., di anni 22 (lo stesso soggetto dell'osservazione antecedente).

Presa del sangue in 3ª settimana, temperatura 38°.8:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 640000 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: intensa.

Presa del liquido cefalo-rachidiano in 4ª settimana, temperatura 38°:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 20 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: negativa.

Osservazione VI. — M..... E....., di anni 18: entrata in Clinica il 30 novembre 1905, di Sovicille, nubile, colona. Infezione Eberthiana a decorso non molto grave.

Presa del sangue in 3ª settimana, temperatara 38°.3:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 40000 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: molto intensa.

Presa del liquido cefalo-rachidiano in 3ª settimana, temperatura 37°.8:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 20 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: negativa.

Osservazione VII. — C..... E....., di anni 22, di Asciano: entrata in Clinica il 20 ottobre 1905, morta il 30 ottobre 1905. Infezione Eberthiana a decorso gravissimo.

Presa del sangue in 3ª settimana, temperatura 39°:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 640000 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: molto intensa.

Presa del liquido cefalo-rachidiano in 3ª settimana, temperatura 38°:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 26 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: negativa.

Osservazione VIII. — L..... E....., delle Masse di Siena, att. a casa: entra in Clinica il 25 ottobre 1905. Infezione Eberthiana a decorso molto grave.

Presa del sangue in 4ª settimana, temperatura 39°.2:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 800000 = al controllo III.
Reazione agglutinante: molto intensa.

Presa del liquido cefalo-rachidiano in 4ª settimana, temperatura 37°.8:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 20 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: negativa.

Osservazione IX. — G...... B....., di anni 38, di Sovicille: entrata in Clinica il 9 ottobre 1905. Infezione Eberthiana a decorso grave.

Presa del sangue nel periodo della convalescenza, temperatura 36°.7:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 80000 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: intensa.

Presa del liquido cefalo-rachidiano nel periodo della convalescenza:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 30 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: negativa.

OSSERVAZIONE X. — R..... A....., di anni 51, di Vescovado: entrata in Clinica il 4 agosto 1905. Paraplegia spastica da morbo di Pott.
Presa del sangue il 15 gennaio 1905, temperatura 36°.8:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 40 = al controllo III.
Siero-reazione Gruber-Widal: negativa.
Presa del liquido cefalo-rachidiano il 17 novembre 1905, temperatura 36°.7:
Cultura in brodo: sterile.
Titolo del potere battericida 1 : 20 = al controllo III.
Reazione Gruber-Widal: negativa.

Contemporaneamente alla ricerca della reazione battericida feci, come si vede dalle osservazioni riportate, delle culture in brodo sia del sangue sia del liquido cefalo-rachidiano per studiare il comportamento di questa reazione in rapporto con un'eventuale tifoemia. A tale uopo mi sono servito del metodo Castellani, del metodo cioè delle grandi diluzioni di brodo, e della tecnica adottata anche dal Memmi per la ricerca del bacillo di Eberth nel sangue dei tifosi il quale dette buonissimi risultati, seminando cioè in quantità di brodo rilevanti (metodo Castellani) il sangue dopo essere stato defibrinato e tenuto al termostato per 24-48 ore. Debbo confermare qui il fatto che in quei pochissimi casi nei quali ebbi reperto positivo, con tale procedimento, le culture mi si mostrarono più rigogliose di quelle ottenute dal sangue non defibrinato. Nei rapporti delle mie ricerche posso dire che ebbi reperti positivi solo eccezionalmente e che non mi servirono di dimostrazione alcuna poichè in soli due casi ebbi a constatare il bacillo circolante nel sangue dell'ammalato: ed in questi due casi non potei ricercare la reazione battericida sul liquido cefalo-rachidiano per le condizioni gravi dell'ammalato stesso. Mi dovetti perciò limitare nella ricerca solamente in quei casi nei quali, come vedesi anche dalle sopracitate osservazioni, non fu possibile la dimostrazione del bacillo di Eberth circolante nel sangue.

Come abbiamo veduto, feci la ricerca della reazione agglutinante contemporaneamente nei due liquidi che furono oggetto delle mie ricerche col duplice scopo di controllare i risultati del Körte e del Steimberg circa l'influenza dell'agglutinine sulla reazione battericida, da una parte, e per avere un'assicurazione eminentemente scientifica sulla diagnosi d'infezione Eberthiana dall'altra.

La ricerca di questa reazione nel liquido cefalo-rachidiano mi apparve sempre negativa conformemente a quanto avevano osservato molti altri, primi tra i quali Widal e Sicard i quali invocarono a spiegazione di questo fatto la impermeabilità della meninge.

Senza volere indagare se la ipotesi di tale impermeabilità meningea invocata anche a spiegazione dell'altro fatto che anche sali di iodio non passe-

rebbero nel liquido cefalo-rachidiano a meninge integra, e secondo altri come Satta e Sannucci anche a meninge lesa, sia posta nei veri termini, posso rilevare come principale risultato delle mie ricerche che anche le sostanze batteriolitiche non si trovano nel liquido cefalo-rachidiano anche quando queste noi le troviamo in quantità più o meno rilevanti circolanti nel sangue.

Il metodo da me scrupolosamente adottato non ha infatti messo in rilievo una sostanza termostabile che a contatto con la sostanza termostabile contenuta nel siero fresco di coniglio mi dia la reazione battericida. Secondo però le ricerche di Concetti, il liquido cefalo-rachidiano (Arch. f. Kinderheilt, 1898, pag. 162) conterrebbe delle sostanze battericide verso lo stafilococco, il pneumococco, il bacillo del tifo e del carbonchio: proprietà battericida messa in dubbio da Widal e Sicard quando iniettando lo pneumococco sotto l'aracnoide avevano potuto infettare dei cani normalmente refrattari all'infezione pneumococcica.

I miei risultati non possono, io credo, venire oppugnati per il concetto che la tecnica da me eseguita appunto perchè troppo complessa e delicata è lungi dall'essere rigorosamente esatta, poichè, senza voler riportare l'opinione di altri sperimentatori, se non vogliamo dare ai risultati numerici che si ottengono con tale metodo un valore assoluto, tuttavia presi tali risultati in un senso più lato si vede subito che questa reazione nel liquido cefalo-rachidiano del tifoso si comporta come in quello dell'individuo non tifoso e che acquista un certo valore quando venga ricercata nel sangue dell'ammalato stesso.

Come spiegare dunque questa mancanza di una reazione battericida nel liquido cefalo-rachidiano del tifoso?

Io credo che la ragione della impermeabilità meningea invocata a spiegazione del fatto che agglutine non passano nel liquido cefalo-rachidiano e che potrebbe per analogia essere applicata anche alle sostanze batteriolitiche non sia del tutto sufficiente: ma che tale spiegazione debba completarsi collo studio esatto della genesi e della sede degli anticorpi specifici.

Pfeiffer e Marx con le loro esperienze avevano stabilito che alcuni organi, come il midollo delle ossa, la milza e le ghiandole linfatiche contengono una quantità molto maggiore di anticorpi del colera di quello che non contenga il sangue: e con successive esperienze dimostrarono che gli organi ematopoietici sono il luogo di formazione degli anticorpi del colera.

Wassermann e Römer ripetendo le esperienze di Wassermann, hanno dimostrato che il midollo osseo e la milza degli animali immunizzati hanno un contenuto notevole di anticorpi e che questi si lasciavano complementare adoperando siero normale per complemento molto più facilmente dell'immunsiero stesso.

Dall'altra parte Freymuth ha trovato evidenti fenomeni reattivi nel midollo osseo già 3 o 4 giorni dopo avere inoculato per via endovenosa i bacilli del tifo nei conigli: Behring e Much hanno messo in evidenza delle alterazioni dell'endotelio del sistema vascolare indotte dall'infezione carbonchiosa,

alterazioni che secondo essi rappresenterebbero la reazione della cellula endoteliale all'azione del germe: onde hanno emesso la concessione che gli anticorpi del carbonchio devono essere ricercati nell'endotelio vasale. Il prof. Patella in un geniale suo lavoro ha rilevato fatti importantissimi nei riguardi dell'apprezzamento di certi elementi del sangue ed ha osservato una enorme desquamazione endoteliale durante l'infezione tifosa: desquamazione messa dall'illustre clinico senese in rapporto con la degenerazione endoarteritica indotta dall'agente tossico.

Ora se questi fatti anatomo-patologici riscontrati ci devono dare ragione del fatto biologico, cioè formazione di anticorpi specifici là dove si trovano i maggiori fatti reattivi cellulari, non è fuor di luogo concludere, come Behring e Much hanno fatto per il carbonchio, che anche nella infezione tifica probabilmente gli anticorpi specifici si vengono ad avere dagli endoteli vasali come reazione allo stimolo rappresentato in questo caso dallo stesso bacillo di Eberth.

Da tutte queste considerazioni, mi pare sorga chiaro il concetto più generale che cioè le sostanze batteriolitiche rappresentano un esponente biologico della reazione cellulare allo stimolo morboso: ed è naturale quindi l'ipotesi che anche nel liquido cefalo-rachidiano dove ordinariamente manca una sostanza termostabile specifica venga invece a formarsi quando per l'intervento di un'azione stimolante del bacillo di Eberth o della sua tossina, si vengano ad avere dei fatti reattivi nella superficie interna delle meningi o in altre parole quando si abbia una localizzazione meningea dell'infezione. Appunto per ciò sarebbe interessante occuparci dell'argomento in un caso di meningotifo conclamato: cosa che io mi prometto di fare non appena mi se ne offra l'occasione.

BIBLIOGRAFIA.

BUCANER. Centralblatt für Bakteriologie, 1889, n. 5, pag. 817.

NUTTAL. Zeitschrift f. Hygiene, 1888, vol. 4°, pag. 253.

LUCATELLO. Arch. Italiano di Clinica Medica, 1889.

IETTER. Arbeiten aus d. patholog. Institut Tübingen, 1893, vol. I, pag. 421.

KOSTANECHI. Centralblatt für Bact., n. 12, 1902.

PFEIFFER. Zeitschrift f. Hygiene, 1895, vol. 20, pag. 198.

BORDET. Annales de l'Institut Pasteur.

KORTE e STERN. Berliner Klinische Wochenschrift, 1904, n. 9.

HAHN. Deutsches Archiv für Klinische Medicin, 1905, 82. Band.

KORTE e STEIMBERG. Deutsches Archiv. für Klinische Medicin, 1905, 82. Band.

NEISSER M. *Ehrlich's Arbeiten zur Immunitätsforschung*. Berlin, 1904.

MEMMI. Riforma medica, anno XX, n. 31.

CONCETTI. Arch. f. Kinderheilk, 1898, pag. 162.

RÖMER, *Teoria delle catene laterali di Ehrlich.* Unione Tipog., Torino, 1905.

PATELLA. *I leucociti non granulosi del sangue, loro genesi e significato.* Libreria Carlo Clausen, Torino, 1905.

WIDAL e SICARD. Trattato di patologia generale del Ch. BOUCHARD.

SATTA e SANNUCCI. *Sulla fisiopatologia e semeiologia delle meningi.* Tip. Coop., Siena, 1902

IV.

Ospedale di San Giovanni al Laterano in Roma

La sindrome cerebellare da malaria

per il dott. G. PECORI.

(*Continuazione e fine, v. fascicoto 11*).

Ma la fisiologia e la clinica sopratutto, oltre i reperti anatomo-patologici menzionati, ci portano a dimostrare la natura cerebellare della sindrome nervosa della quale discorriamo.

Un sintoma colpisce prima di tutti, costantemente, nella storia di questi ammalati: l'astenia grave, l'abbandono generale, la impossibilità nei primi giorni di mantenersi seduti e poi di reggersi in piedi o di rimanervi a lungo; e questa astenia si riscontra in grado maggiore o minore su tutti i muscoli del corpo.

Essa ha caratteri ben diversi dalla semplice spossatezza post-febbrile, da quella che si può osservare nelle malattie infettive, negli stati gravi di esaurimento o anche nelle affezioni delle capsule surrenali. La forma speciale di quest'astenia si dimostra con l'esame della forza muscolare: ad un primo sforzo che si domandava alla nostra inferma questa rispondeva esplicando una discreta forza muscolare; invitandola a ripetere l'istesso lavoro, l'effetto diveniva minore e poi mancava completamente. Ora questo fatto che si nota nella nostra osservazione e in quelle di Schupfer e di Pansini è costantemente notato in tutte le storie sin qui raccolte di emorragie e di rammollimenti cerebellari (1). L'esame elettrico però non ha mai dato in questi casi la vera reazione miastenica, quale si ha nella sindrome di Erb, e ciò è carattere differenziale di grande importanza.

Quest'astenia, spesso unita a vera atonia muscolare, può essere di tal grado da simulare delle paresi e noi crediamo di non errare affermando che alcune paresi, che si leggono nelle storie di malarici che riferiremo, per confrontarle con la nostra, non dovevano essere che miastenie, accentuate. La nostra T... M... poteva chiudere gli occhi e anche con una certa forza, ma presto si stancava e le palpebre si rilasciavano. Lo stesso accadeva quando si saggiava la motilità dei bulbi oculari, del facciale e della lingua, quando essa doveva masticare e sopratutto deglutire. La facile esauribilità poteva a un non attento esame far credere a una paresi che invece doveva escludersi ben esaminando il fenomeno in tutto il suo svolgimento. E, a questo proposito, vogliamo permetterci di os-

(1) Colucci, loco cit., pag. 170.

servare, ad esempio, che lo stesso Schupfer, quando, nel riferire la storia di un suo malato (1), dopo di aver detto: « esiste forte astenia generale,..... normali ma deboli e facilmente esauribili i movimenti del facciale superiore,....... i movimenti dei facciali inferiori *sono ridotti quasi a nulla*,....... deboli i movimenti della mandibola », ecc. ecc., considera come dovuta a paresi la riduzione dei movimenti del facciale inferiore, non ci sembra del tutto esatto, perchè anche questo fenoneno, messo in relazione con la debolezza osservata *in tutti gli altri movimenti*, può benissimo essere ritenuto come manifestazione dell'astenia, maggiore per i muscoli innervati dal facciale. Questa accentuazione della debolezza motoria per il facciale si legge anche in altre osservazioni di autori diversi e molti ripetono l'errore di interpretarla come effetto di paresi, ma noi crediamo che il fatto trovi nelle cognizioni anatomiche una plausibile spiegazione perchè, se tutti i nervi cranici hanno, come oggi si è dimostrato, radici nel cervelletto, il facciale è il nervo le cui radici cerebellari sono formate da un insieme di fibre più individualizzate e compatte (Colucci) di quelle degli altri nervi.

Un altro fatto prova anche la natura cerebellare di questa deficienza muscolare. Come nelle esperienze sugli animali del Luciani (2), come in molte osservazioni di malattie del cervelletto (Nothnagel), nella nostra ragazza i movimenti degli arti inferiori erano perfetti nel decubito dorsale, quando essa non riesciva a muovere un passo e neppure a reggersi in piedi. Segno questo che dimostrava come, nonostante l'impossibilità di sostenersi in piedi e di camminare, non si poteva parlare nè di paresi nè di paralisi. Era quindi facile l'ammettere la mancanza di un'azione di rinforzo a tutte le energie che si estrinsecano dall'asse cerebro-spinale, azione di rinforzo nella quale il Luciani appunto ripone il concetto primo, essenziale, della funzione del cervelletto, come anche il Luys (3) e il Weir-Mitchell (4) avevano precedentemente dimostrato.

Weir Mitchell nota specialmente che sopra tutti gli altri sintomi, nelle lesioni del cervelletto si appalesa un'estrema esauribilità ai movimenti muscolari un poco protratti; fatto, del resto, noto in clinica sin dalla prima pubblicazione del Combette (5), di più che settanta anni fa, il quale, riportando la storia della celebre Alessandrina Labrosse, di anni 11, mancante completamente del cervelletto, insisteva, oltre che sulla generale prostrazione, sulle continue cadute della bambina, subito dopo pochi passi, perchè i muscoli perdevano progressivamente e rapidamente ogni resistenza.

Anche la mancanza della fissità della colonna vertebrale, evidentissima nella T... M..., la quale non poteva nei primi giorni mantenere il capo dritto, nè poteva sollevarsi a sedere sul letto senza subito ricadere, è un'altra prova della deficienza dell'azione del cervelletto, perchè questo sintoma si ritrova comune-

(1) SCHUPFER. Osservazione I del secondo lavoro.

(2) Per questa e per ulteriori citazioni v. LUCIANI: *Fisiologia del cervelletto*, Firenze, 1891; Trattato di fisiologia, Milano, 1901-1905.

(3) LUYS. Archives gén. de méd., 1864.

(4) WEIR-MITCHELL. Americ. Journ. of med. sciences, 1869.

(5) COMBETTE. Bull. de la Soc. anat., 1831, riportata nel Trattato di anatomia patologica del CRUVEILHIER, 1838.

mente nei disordini da lesa innervazione cerebellare, sia che s'interpreti come dovuto alla diminuita azione dei muscoli fissatori della colonna vertebrale (M. Schiff), sia che si ritenga come una delle manifestazioni dell'abbassamento del tono generale (Luciani).

L'essere poi l'astenia prevalente negli arti inferiori è in accordo perfetto con quanto già fu visto negli animali sperimentalmente dal Russel e dal Luciani, con quanto anche osservatori antichi avevano rilevato (Leven e Ollivier) (1) nelle affezioni del cervelletto in genere e osservazioni recenti hanno confermato.

Al contrario altri fenomeni, che dimostrano il difetto di fusione degli eccitamenti volitivi elementari, secondo il Luciani (e che quest'autore considera come irritativi), predominavano negli arti superiori e in altri muscoli del corpo: tali il tremore del capo e degli arti superiori e le contrazioni dei muscoli della faccia che abbiamo già notato nella storia della nostra ragazza, quando essa voleva compiere qualche movimento, e che sono perfettamente eguali a quelli osservati dal Bianchi, il quale dichiara formare essi un insieme caratteristico definibile come « tremore cerebellare » (2). Questo tremito, dice il Bianchi, « è appena accennato dall'Eulenburg, parlando della dottrina cerebellare del tremore emessa da Onimus » ed « è somigliantissimo a quello che io ho osservato in alcuni cani scerebellati del Luciani » (3).

Quanto al tremore poi degli arti superiori, dobbiamo aggiungere che esso era — quando l'inferma doveva prendere un oggetto — intermedio tra l'atassico e l'intenzionale, come Edinger (4) definisce appunto quello che si ha nelle malattie del cerebello.

A proposito dell'esame della faccia della nostra malata, noi abbiamo fatto rilevare anche un altro fatto, quello cioè dell'espressione mimica da ebete, come di sbalordimento, che, di poco diminuita, si nota ancora oggi, dopo sei anni, e che ha colpito anche l'osservazione della madre, la quale assicura che sua figlia aveva, precedentemente a questa malattia, « tutt'altra faccia ». Non insisteremo su questo fenomeno, che, del resto, si spiega con la diminuzione del tono dei muscoli della faccia, anche senza ammettere alcun disturbo psichico (e nella malata in esame manca assolutamente); diremo soltanto che Charcot (5) richiamò per primo l'attenzione sulla espressione incerta, vaga, da ebeti, che presentano quasi tutti gli ammalati di cervelletto, che, per tacere di altri, anche il Pansini notò nei suoi casi, in opposizione con lo stato di perfetta integrità dell'intelligenza. Noteremo piuttosto che questa speciale fisionomia ha potuto essere da qualche osservatore messa a carico di una paresi bilaterale del facciale che in

(1) Leven e Ollivier. Arch. générales de médecine, 1862.

(2) Bianchi L. *Semeiotica delle malattie del sistema nervoso,* in appendice ai *Metodi d'esame fisico* dell'Eichhorst.

(3) Non ci sembra inopportuno notare che anche in altre lesioni nervose, *fuori* del cervelletto, si può avere debolezza motoria, ma a questa non si accompagna l'asinergia delle contrazioni muscolari che si osserva nelle lesioni cerebellari: donde anche i movimenti a scatti della nostra inferma.

(4) Edinger. *Lezioni sulla struttura degli organi nervosi centrali.* Milano, 1897.

(5) Riportato da Colucci, loco cit., pag. 113.

realtà non esisteva, perchè, come nel caso nostro, tutti i movimenti, salvo la restrizione per la facile esauribilità già ricordata, erano possibili e completi.

Un'altra osservazione importante è quella relativa al modo di cadere della nostra inferma nei primi tentativi di camminare: sembrava che essa si sentisse ad un tratto mancare, si piegava sulle ginocchia e cadeva di peso per terra. Ora anche questo segno è stato notato nelle storie cliniche più minuziose delle malattie del cervelletto antiche e recenti: benissimo caratterizzato dal « *se lassait tomber* » di Combette, nella sua Alessandrina Labrosse, lo ritroviamo ripetuto press'a poco con le stesse parole nelle osservazioni successive.

Il particolare modo di cadere non è in alcuna dipendenza con la sensazione di vertigine che nella T... M.. mancò sempre. Ma la mancanza del sintoma vertigine, la quale ha il suo valore per la diagnosi di una malattia cerebellare, non ha un' importanza decisiva contro le nostre argomentazioni in favore di questa sede, perchè si sa che la vertigine non è assolutamente necessaria, e può di fatto mancare (1).

Tra i sintomi descritti come irritativi, dobbiamo ricordare il nistagno e la posizione costante sul lato destro, che la nostra malata prediligeva nei primi giorni della sua malattia.

Sul nistagno che qui noi, come il Russel (2), più che un fatto irritativo, crediamo fenomeno dipendente da debolezza dei muscoli estrinseci dell'occhio (e difatti era maggiore nei movimenti provocati), non insisteremo perchè esso si riscontra nelle più svariate affezioni del sistema nervoso, sì a focolaio che diffuse.

La posizione costante su di un lato, osservata anche in altri casi simili (Schupfer), va, secondo le idee più accettate, messa a carico di una irritazione che dal cervelletto s'irradi per i peduncoli cerebellari e quindi, in appoggio di ciò che abbiamo detto, la sua presenza sta a denotare non solo la lesione della sostanza cerebellare, ma anche, più particolarmente, che la lesione di questa si diffonde verso le parti in rapporto con i peduncoli, lungo i quali fa risentire i suoi effetti.

Ma anche l'andatura nel nostro caso, e negli altri simili, era nettamente cerebellare, da ebbro, quale si ha quando vengano a mancare l'azione stenica, tonica, statica, che per gli studi del Luciani, va attribuita al cervelletto.

Noi non crediamo necessario fermarci a dimostrare perchè nella T... M... si trattasse di vera andatura cerebellare e non della astasia-abasia descritta da Charcot nell'isterismo, sia perchè ogni stigmate isterica in essa mancava, sia anche perchè l'aspetto clinico era talmente diverso, che l'errore sarebbe stato impossibile.

Osservando, del resto, una di queste isteriche quando riescono a muovere qualche passo, non si ha mai la somiglianza del cammino da ebbro. Noi vogliamo però dimostrare perchè, nonostante che questa andatura barcollante sia

(1) Schupfer peraltro ha potuto osservare la vertigine in tre dei suoi infermi, Pansini in uno, ed essa è stata riscontrata anche nei due casi di Torti e Angelini, dei quali in appresso ci occuperemo.

(2) Russel. Philosoph. Trans. of R. Society of London, 1894.

stata descritta in altre affezioni nervose, nel nostro caso, e negli altri simili, queste affezioni vadano escluse e il sintoma si debba ritenere esclusivamente d'origine cerebellare.

Monakow (1) fa notare che nelle lesioni a focolaio del ponte si ha come disturbo importante un'atassia del tipo cerebellare (ma per lo più *insieme con disordini del senso muscolare, di quello di posizione e del tatto*) ed aggiunge che, in tali casi, l'atassia non va considerata come sintoma a distanza del cervelletto, perchè è stata notata per rammollimenti stazionari del ponte. Ma, osserviamo noi, a parte il fatto che il quadro sintomatico, nei casi di lesione del ponte, è ben diverso, sia per l'*aggiunta dei disturbi motori* e *degli altri qui notati*, non si deve dimenticare, per l'interpretazione dell'atassia a tipo cerebellare in questi casi che una lesione del ponte lede anche i peduncoli cerebellari medi che qui si mettono in rapporto con le vie piramidali. Infatti, secondo le esattissime ricerche di Marchi (2), « i peduncoli cerebellari medi non rappresentano semplicemente fibre commessurali che mettano in rapporto un emisfero cerebellare con l'altro. Le fibre . . . . . penetrano tra i fasci piramidali, li intersecano, per poi mettersi in rapporto con la sostanza grigia del ponte ». E, secondo le ricerche di Ramon y Cayal (3), per i peduncoli cerebellari medi decorrono fibre efferenti che, originate dalle cellule del Purkinje, s'incrociano nel ponte e poi discendono pel cordone laterale del midollo per mettersi con i loro estremi in rapporto con i nuclei motori dei corni anteriori.

Sergio Sergi (4) ha pubblicato un caso di un focolaio di rammollimento in corrispondenza del terzo inferiore del ponte, circoscritto soltanto ad una porzione del lemnisco principale sinistro, nel quale in vita aveva osservato: emiparesi lieve *a sinistra*, che colpiva gli arti, il facciale dello stesso lato, nonchè la palpebra superiore, *andatura ebriosa*, disartria; nessun disturbo della sensibilità.

Non diremo qui, perchè estranea al presente lavoro, la ragione anatomica che spiega come in questi ed in altri casi simili la paresi o paralisi degli arti risieda nello stesso lato della lesione, anzichè nel lato opposto, come si crederebbe dovesse accadere. L'A. spiega minutamente ed esattamente perchè ciò accada. A noi invece preme di rilevare come in questo caso, nonostante l'andatura ebriosa, non si potesse assolutamente pensare ad una lesione a sede cerebellare primitiva.

Infatti, nel malato che fu oggetto dell'osservazione, si aveva una vera paresi del facciale e degli arti dello stesso lato, non una semplice esauribilità, e facevano completamente difetto tutte le altre varie manifestazioni dell'astenia cerebellare, caratteristica.

Ma bisognava spiegare i sintomi cerebellari. E per intendere l'origine dell'andatura ebriosa, si trovò infatti che la lesione aveva rapporti di vicinanza col

---

(1) MONAKOW. *Gehirnpathologie*, Wien 1897, in Specielle Pathologie und Therapie di NOTHNAGEL.

(2) MARCHI. *Sull'origine e decorso dei peduncoli cerebellari e sui loro rapporti con gli altri centri nervosi.* Riv. sperimentale di freniatria, 1891.

(3) Riportate nella Fisiologia del LUCIANI.

(4) SERGI. *Contributo allo studio anatomo-clinico del lemnisco principale.* Rivista di patologia nervosa e mentale, 1903.

peduncolo cerebellare medio e di più, poichè in questo caso era lesa la via piramidale del lemnisco, l'A. giustamente ricorda che questa non è altro che « una via motoria secondaria di rinforzo, la quale probabilmente prende origine non solo dalla corteccia, ma più specialmente dai nuclei della base, nonchè dal talamo ottico e *dal cervelletto* » [Marchi (1), Fusari (2)].

Noi dunque dobbiamo riportarci a quanto sopra abbiamo detto a proposito dell'anatomia patologica delle atrofie cerebellari sui rapporti tra il cervelletto e le altre parti dello encefalo e allora comprenderemo perchè l'atassia cerebellare *possa* aversi anche con lesioni di sede diversa. In ciò troviamo l'appoggio di Bruns (3), il quale, con accurate ricerche cliniche sulle funzioni del cervelletto, dimostra che in tutte le parti dell'encefalo, la cui lesione dà luogo ad una forma di atassia analoga alla cerebellare, *devono* decorrere o da esse prendere origine vie che sono in rapporto anatomico *diretto* con il cervelletto. Ma, convergendo queste vie al cervelletto, è una lesione di quest'organo quella che più presto delle altre e in modo più completo è in grado di produrre i disordini atassici caratteristici e, in tal caso, insieme con l'atassia si dovranno avere anche altri dei sintomi di una lesione cerebellare. Saranno invece assenti i disturbi paralitici e del senso muscolare e noi ricordiamo che il Luciani spiega appunto con la integrità del senso muscolare nei suoi animali scerebellati, quando erano sdraiati, la possibilità di compiere con le gambe posteriori movimenti rapidi e diretti allo scopo per grattarsi o per opporsi a stimoli provocati.

Circa il comportamento dei riflessi non avremmo nel caso nostro molto di caratteristico da far risaltare che valesse a dare un argomento di più in favore della sede cerebellare della alterazione morbosa.

Ma per questa sede parla, secondo noi, l'osservazione fatta dell'aumento dei riflessi rotulei che si aveva nella T... M... dopo il cammino, e ciò non solo nei primi tentativi di deambulazione all'ospedale, ma anche oggi, dopo sei anni dalla malattia. Il fenomeno è stato riscontrato costantemente anche dallo Schupfer, nei suoi casi, e probabilmente sarebbe stato ritrovato anche in altri simili se ricercato Ma gli autori non parlano di aver fatto tale ricerca.

Questo fenomeno va per noi considerato insieme con altri fatti che si riscontravano nella nostra malata e cioè i tremori del capo e negli arti superiori, le contrazioni nei muscoli della faccia quando doveva eseguire qualche atto motorio un po' complesso, l'accentuazione del nistagno nei movimenti comandati, e anche con il fatto osservato da altri in queste sindromi da malaria di movimenti atetosici nelle dita delle mani e dei piedi durante o dopo qualche movimento.

Abbiamo detto che Luciani considera questi sintomi, dipendenti « da un'alterazione ed esaltamento funzionale di centri nervosi intimamente connessi col cervelletto » (4), come fatti irritativi, mentre altri ritengono questi sintomi, cui

(1) MARCHI, loco cit.
(2) FUSARI. *Sulle fibre nervose a decorso discendente situate nella « substantia reticularis alba » del rhombencephalon umano.* Riv. sper. di freniatria, 1896.
(3) BRUNS. Wiener Klin. Rundschau, 1896, n. 52.
(4) LUCIANI. Rivista di freniatria e medicina legale, 1895.

taluno aggiunge anche la corea e l'atetosi, semplicemente espressione della deficienza cerebellare. Infatti il Pineles (1), dopo di avere dimostrato le relazioni tra questi ultimi due disturbi e quelli della innervazione cerebellare per mezzo delle vie dei peduncoli cerebellari superiori (dei quali noi crediamo opportuno ricordare i rapporti col talamo e con la corteccia cerebrale), ed essersi posta la questione se la corea e l'atetosi sieno fenomeni irritativi o soltanto manifestazioni della deficienza cerebellare, conclude con il dichiararle provocate da quest'ultima direttamente.

Noi dobbiamo tener presente che questi e gli altri equivalenti disordini motori, nelle osservazioni sugli animali, si son visti comparire allorchè le lesioni cerebellari erano più gravi (Luciani) e, nelle osservazioni cliniche, allorchè agli ammalati si comandava di eseguire non un movimento semplice, ma di prendere un oggetto, di camminare, insomma quando si richiedeva loro una più complessa fusione degli eccitamenti volitivi e quindi un maggiore intervento della energia cerebellare, dalla quale, come si sa, tale fusione dipende. Perciò i disturbi osservati vanno interpretati come una conseguenza diretta della deficienza cerebellare, qualunque sia il meccanismo di produzione. E l'espressione di questa deficienza non è soltanto qualitativa, ma anche quantitativa: infatti, allorchè maggiore è lo sforzo che si richiede da tali ammalati, maggiori e più visibili sono i disordini che si manifestano, in rapporto con la maggiore richiesta, per così dire, della energia cerebellare, sì facile in essi ad esaurirsi.

Si comprende con ciò perchè, per citare un esempio, il secondo malato di Schupfer, già dopo pochi attacchi di febbre malarica e prima della comparsa della sindrome nervosa completa, notasse che ogni tanto traballava come un ubriaco « ma *sempre* dopo che aveva camminato un po' a lungo », e perchè lo stesso malato dopo aver fissato « *un certo tempo* » un oggetto lontano lo vedeva traballare, notava diplopia e, contemporaneamente, presentava all'esame obiettivo scosse di nistagmo.

Nello stesso modo e per lo stesso meccanismo noi riteniamo debba prodursi il fenomeno dell'aumento dei riflessi rotulei dopo che questi infermi hanno camminato per qualche tempo.

Lo stato dei riflessi, e sopratutto del rotuleo, nelle affezioni cerebellari è stato ed è tuttora oggetto di controversie tra gli autori. Dal lato sperimentale basti ricordare la viva polemica del Luciani con Ferrier (2), con Russel (3), e con Monakow (4); dal lato clinico le opinioni assolutamente opposte degli osservatori, affermando alcuni la diminuzione di questi riflessi nella maggioranza dei casi, altri l'aumento. Luciani conclude che dopo le distruzioni cerebellari negli animali si ha in primo tempo aumento dei riflessi, ma in seguito, per lo stabi-

---

(1) PINELES. *Zur Lehre von den Functionen des Kleinhirns.* Arbeiten aus Prof. Obersteiner's Laboratorium, 1899.

(2) V. LUCIANI, nella citata Riv. sperimentale di freniatria e medicina legale, 1895. Il lavoro di FERRIER (e TURNER) trovasi in Philosoph. Trans. of R. Society of London, 1894.

(3) V. LUCIANI, in Atti del IX Congresso medico internazionale in Roma, 1894, vol. II.

(4) V. LUCIANI, in *Fisiologia dell'uomo,* Milano, 1901-1905.

lirsi di vie di compenso cerebello-cerebrali, questo aumento scompare. Nelle malattie cerebellari dell'uomo non si possono avere, come si comprende facilmente, sul comportamento dei riflessi regole assolute, sia perchè bisogna far differenza tra le lesioni che hanno una evoluzione lenta e quelle che decorrono con distruzione rapida della sostanza del cervelletto, sia perchè bisogna tener conto anche dell'intervento di fattori secondari (diffusione del processo morboso, compressioni, ecc.), sia infine perchè le vie che possono influire come compensative sui riflessi sono molteplici (e forse non ancora bene e del tutto conosciute).

Ma quando, come nei casi nostri, la sospensione dell'azione cerebellare avvenga rapidamente e si ammetta che altri centri non partecipino, oltre il cervelletto, alla lesione morbosa, non ci sembra strano pensare che le condizioni di fatto ci avvicinino molto a quelle che osserviamo sperimentalmente negli animali e quindi si debba avere in primo tempo vivacità dei riflessi, la quale deve aumentare quando in seguito al cammino l'astenia diviene maggiore, segno del maggiore esaurimento cerebellare. In seguito, per lo stabilirsi di vie di compenso, nelle lesioni sperimentali e, per queste stesse vie compensatorie ma forse più per il ripristinarsi della attività cerebellare nei nostri casi, data la contemporanea scomparsa od attenuazione degli altri sintomi, i riflessi sembrano tornare allo stato normale.

In realtà però si deve pensare che non si ottiene più la integrità funzionale antecedente alla malattia, e, come in questi infermi l'occhio si stanca nel fissare a lungo un oggetto e si ha nistagmo, così dopo un cammino un po' lungo, riappare l'aumento dei riflessi. E il perseverare di questo fatto nella nostra malata anche adesso, dopo sei anni dalla malattia, insieme con altri segni, come meglio diremo in appresso, sta per noi ad indicare che le tracce della lesione del cervelletto permangono tuttora.

L'aumento dei riflessi rotulei è conseguenza dunque nei nostri casi del facile esaurimento cerebellare. Lo Schupfer, diligentemente, ha ricercato se l'aumento dei riflessi si poteva constatare anche negli arti superiori, ma questa ricerca è stata negativa. Il fatto però non deve meravigliare perchè si è visto che i fenomeni astenici sono sempre di molto prevalenti negli arti inferiori e se, come noi crediamo, questo particolare aumento dei riflessi è legato e va di pari passo con l'astenia, è chiaro che negli arti inferiori si deve rilevare maggiormente anche quest'altro segno della deficiente funzione stenica del cervelletto.

Neppure deve, per la stessa ragione, meravigliare che l'esagerazione del riflesso rotuleo fosse negli ammalati dello Schupfer, dopo che essi avevano compiuti esercizi faticosi a letto o dopo una breve sospensione alla Syre, minore che dopo aver camminato, perchè abbiamo già detto che una delle caratteristiche dei malati del cervelletto è quella di mostrare la loro deficienza negli arti inferiori no stando in letto, o in altra posizione che non richiegga il sostegno del corpo, ma soltanto quando si trovino in piedi, a dover sopportare il proprio peso.

Noi non abbiamo accennato nella interpretazione del fenomeno dei riflessi alla tonicità muscolare perchè oggi si tende a considerare in generale i riflessi

indipendenti da essa (1); ma non vogliamo tacere che una teoria, la quale ha trovato seguaci, quella di Van Gehucten (2), è in contrasto con quanto noi abbiamo detto per la interpretazione dell'osservato aumento dei riflessi rotulei. Infatti Van Gehucten, in appoggio alle osservazioni di Bastian (3) e all'ipotesi di quest'ultimo sull'antagonismo tra influsso cerebrale e cerebellare, ammette una doppia via d'azione sui neuroni spinali: una inibitrice (via cortico-spinale), l'altra d'eccitamento (via cerebello-spinale) e quindi per una lesione della prima si deve avere esagerazione dei riflessi, per lesione della seconda attenuazione. Fondandoci su questa teoria, una alterazione morbosa che, come nella nostra malata, interrompesse l'azione cerebellare e di conseguenza il funzionamento di queste vie cerebello-spinali dovrebbe portare diminuzione dei riflessi e questa diminuzione dovrebbe essere più forte nei momenti nei quali v'è ragione di ammettere un maggior esaurimento cerebellare: il contrario cioè di quello che, secondo noi abbiamo detto, accade. Ma bisogna sempre pensare che i fondamenti anatomo-fisiologici di questa teoria non sono davvero sicuri e che anche molte osservazioni cliniche, ben determinate, contrastano con essa [Sahli (4), Déjerine (5)].

In attesa dunque di una più esatta conoscenza delle numerose vie che possono influire sui riflessi, ci pare che la nostra ipotesi fondata sul maggiore o minore esaurimento dell'attività cerebellare, e sulla non completa sostituzione da parte di vie di compenso, possa sufficientemente darci ragione del fenomeno osservato della variabilità nei riflessi rotulei e della possibilità che anche questo fatto sia in relazione con la sede della lesione da noi ammessa.

La mancanza di ogni disturbo della sensibilità e del senso muscolare, l'assenza di contratture e di atrofie muscolari di qualsiasi specie e di ogni disordine sensoriale parlano pure a favore d'una lesione cerebellare; ma noi non vogliamo fondarci su questi sintomi per così dire negativi e non esclusivi di una sede piuttosto che di un'altra.

Nella nostra malata, dopo scomparso il quadro generale comatoso, comune ad ogni attacco di malaria grave che colpisce i centri nervosi, si ebbe a notare nei primi giorni una facilità al pianto e riso spontaneo. Questo fatto non dovrebbe far propendere per nessuna speciale localizzazione delle alterazioni morbose (ad esempio nel ponte, per le lesioni del quale alcuni, come il Bianchi (6), hanno visto un grado di emotività maggiore che non per altri focolai endoemisferici), perchè esso può osservarsi in tutte le lesioni del sistema nervoso centrale che rivestano una certa gravità, specialmente in primo tempo, e, talvolta, anche

(1) LUCIANI pensa per altro che la diminuzione della tonicità muscolare, quale si può osservare nelle lesioni del cervelletto, e che si aveva nella nostra inferma, possa esser causa di aumento della curva del riflesso patellare (Congresso medico internazionale di Roma, 1894).

(2) VAN GEHUCTEN. Vedi in WARRINGTON, Medical Chronicle, 1902.

(3) BASTIAN. Medical Chronicle, 1890.

(4) SAHLI. Manuale dei metodi d'esame clinici. Traduz. ital., pag. 733.

(5) DÉJERINE, in BOUCHARD. Traité de Pathologie générale, Paris, 1901, T. V, pag. 729.

(6) BIANCHI. *Le malattie del cervello,* nel Tratt. di patologia e terapia del MARAGLIANO, pag. 243.

nei comuni emiplegici, in modo duraturo. Ma lo stesso « Bianchi da molto tempo nelle sue lezioni è solito d'ammettere intima la influenza del cervelletto nel meccanismo di tutta la vita psichica e, dal lato fisio-patologico, un rapporto tra il difetto della innervazione del cervelletto ed un corrispondente difetto di tono nel dinamismo di tutta la funzionalità psichica (1) ». E, per il cervelletto, si potrebbe forse pensare, nell'interpretazione del fatto, ai rapporti che esso, per mezzo dei suoi peduncoli superiori, ha con il talamo, nello stesso modo che, secondo noi, devesi pensare a questo per i disturbi atetosici che, come già abbiamo detto, sono stati posti in relazione con i disordini di innervazione cerebellare.

Ad ogni modo, senza voler dare un'eccessiva importanza alla facile emotività osservata in primo tempo nella T.....M....., il sintoma non contraddice alla sede cerebellare della lesione, sia che si voglia riferire in generale al grave shok nervoso, sia che voglia riportarsi in particolare al cervelletto.

Per ciò che riguarda i disturbi del retto e della vescica notati nel nostro caso (esistevano anche in uno dei casi del Pansini) dobbiamo dire che essi non sono in disaccordo con la nostra tesi. A parte che tali disordini sono stati riportati anche per lesioni del cervelletto (2), la patogenesi in generale di essi nelle più svariate malattie del sistema nervoso è certamente oggi poco conosciuta.

Si deve ammettere una lesione tossica estesa anche al midollo spinale, come quelle che provocano simili disturbi passeggeri nel corso delle malattie infettive acute (Déjerine), o si deve mettere il fenomeno in rapporto con lo stato cerebrale del soggetto, rammentando che la nostra inferma presentò questi disordini soltanto in primo tempo, quando si doveva pensare ad un'alterazione diffusa dei centri nervosi ed essi scomparvero quando si dileguò questo periodo grave e di sintomi tumultuosi e rimasero soltanto i segni della speciale localizzazione? Noi propendiamo per questa ultima interpretazione e quindi non diamo qui al fenomeno importanza per la diagnosi di sede.

Abbiamo lasciato per ultimo i disturbi disartrici perchè sono quelli sui quali è maggiore la divergenza per la esatta interpretazione e localizzazione in queste sindromi malariche con disordini cerebellari.

Infatti ripetiamo qui che mentre il Pansini riferisce la disartria, come tutti gli altri sintomi dei suoi infermi, esclusivamente alla lesione cerebellare, Schupfer non nega che la disartria di alcuni casi possa essere spiegata con una semplice lesione cerebellare, ma preferisce riportarla, per la frequente contemporanea presenza di altri disturbi considerati come bulbari, a « lesioni extra-cerebellari ». Il Luzzatto ammette che i disturbi della parola analoghi a quelli descritti da Pansini e da lui « sieno abbastanza frequenti nelle alterazioni regressive del cervelletto » e ricorda che furono descritti casi di paralisi pseudo-bulbare di origine cerebellosa atrofica (3), ma conclude che, « pure ammettendo col Pansini una sindrome cerebellare dovuta a malaria, sia difficile l'attribuire l'anartria unicamente a lesione cerebellare, perchè, se pel fatto di questa si può ammettere un

(1) Riportato da Colucci, loco cit., pag. 117.
(2) V. in Déjerine, loco cit., pag. 1073.
(3) Brosset. Lyon médical, 1890.

disturbo della parola in forma di bradiartria o d'incompleta pronuncia delle labbiali, per ragioni identiche a quelle riguardanti gli altri muscoli volontari, pare *a lui* difficile ammettere che tale disturbo arrivi fino all'abolizione completa della parola, come nella *sua* osservazione e nella prima del Pansini ». Ora, poichè quest'ultimo fatto si ebbe anche nella nostra osservazione, vogliamo, prima di procedere, dire la nostra opinione in proposito.

La nostra malata, come quella del Luzzatto e il primo di quelli del Pansini, nei primi giorni di degenza all'ospedale, non riesciva ad articolare nessuna sillaba, ma, interrogata, non solo comprendeva le domande, ma si sforzava a rispondere atteggiando le labbra alle sillabe che avrebbe voluto pronunciare. L'idea che in tutti questi casi si trattasse non di anartria, ma di vera afasia motrice, va esclusa, sia riflettendo a questi tentativi di rispondere che non è proprio degli afasici, sia ricordando il decorso ulteriore del disturbo. Quando gli ammalati tornarono a parlare non mostrarono il carattere d'un afasico che cominci a migliorare, ma d'un anartrico che diviene disartrico, perchè i disturbi risiedevano esclusivamente nell'articolazione delle sillabe e nella imperfetta pronuncia di alcune consonanti.

E se si ammette la disartria d'origine cerebellare, perchè non si può ammettere, in questi casi, che anche una completa anartria ripeta la stessa origine? Basta rammentare che in primo tempo la nostra inferma non solo non poteva pronunciare alcuna sillaba, ma non poteva muoversi, non poteva alzare il capo, non poteva aprire gli occhi, non poteva deglutire e che poi questi disturbi andarono *gradatamente* attenuandosi, perchè salti fuori l'analogia che l'andamento di tutti questi disordini ha con quello dei disturbi della parola, dapprima anch'essi gravissimi, poi sempre più attenuati. Dunque, ammessa la disartria come dipendente dalla lesione cerebellare, non sembra a noi potersi, per la semplice differenza di grado, rifiutare questa origine alla precedente anartria, tenuto conto dell'analogia con l'evoluzione degli altri disturbi.

La questione più importante sta invece nel dimostrare se la disartria stessa sia o no, s'intende in questi casi, esclusivamente dovuta alla lesione del cervelletto, dalla quale si fanno dipendere gli altri sintomi.

I disordini disartrici presentati dagli ammalati di Schupfer, di Pansini, da quella di Luzzatto e dalla nostra si dimostrano anche con uno stato d'integrità funzionale perfetta dei muscoli deputati all'articolazione della parola. Anzi, la lunga durata della nostra osservazione ci permette di rilevare di più che se nei primi tempi della malattia, oltre il difetto di alcune consonanti e quello della articolazione, si notava nella T... M... voce nasale (per astenia dei muscoli del velo palatino), e monotona (per astenia dei muscoli laringei), oggi, che i disturbi dovuti all'astenia sono scomparsi, la voce non è più nè ineguale, nè nasale, ma persiste il disturbo della pronuncia e dell'articolazione.

Esclusa perciò, per la mancanza di paralisi o paresi muscolari, di atrofie e di reazione degenerativa, una lesione periferica e bulbare, esclusa egualmente una lesione delle fibre motrici del neurone operculo-bulbare, si è indotti ad ammettere un'alterazione di vie speciali per la parola distinte da quelle motorie ordinarie.

Con lesioni di queste ultime il disordine della parola è in rapporto con le condizioni paralitiche degli organi necessari ad essa; nei nostri casi invece il disturbo va considerato come un difetto di coordinazione degli impulsi motori.

Non altrimenti il Sergi, nel suo citato lavoro, interpreta il disordine della parola nel caso da lui riferito, riconoscendo nelle fibre piramidali del lemnisco (tra le molteplici origini delle quali ricordiamo qui il cervelletto!) una funzione coordinatrice ed aggiungendo che « l'esistenza di vie particolari coordinatrici per la favella non deve meravigliare quando si pensi alle vie mimiche, cioè a quelle centrali dei nervi facciali per cui si ha il pianto ed il riso che sono indipendenti dalle vie volontarie motrici ».

Oggi sono generalmente ammesse vie coordinatrici per la parola provenienti dalla corteccia e dai gangli centrali, ma, per numerosi esempi clinici di disturbi della parola in lesioni cerebellari pure, e per la natura stessa della funzione generale del cervelletto, essenzialmente coordinatrice, si devono ammettere anche vie, aventi la stessa funzione, di provenienza cerebellare. Disgraziatamente però l'anatomia non ci fornisce ancora dati sicuri e minuziosi. Nonostante tutta l'importanza che avrebbe l'esatta conoscenza della fine anatomia del cervelletto e dei peduncoli cerebellari, mancano tuttora conoscenze esatte in proposito. All'infuori delle citate ricerche di Marchi, ben poche altre se ne hanno e lo stesso Edinger (1) è costretto a deplorare la scarsezza delle nostre cognizioni sui peduncoli cerebellari « nonostante che Benedetto Stilling abbia dedicato al loro studio lunghi anni di lavoro ».

Ad ogni modo oggi si sa che tutti i nuclei dei nervi craniani sono in rapporto col cervelletto per mezzo del fascio longitudinale posteriore, proveniente dal peduncolo medio, e quindi con questo rapporto si possono comprendere i disordini che una lesione cerebellare può portare nella funzione di quei nervi; per l'interpretazione poi dei disturbi della parola non vanno dimenticati i rapporti tra il peduncolo cerebellare inferiore e le olive di ambo i lati e tra queste e i nuclei dell'ipoglosso.

Comunque, anche in mancanza di dati anatomici completi, abbiamo già detto che dati clinici di affezioni esclusivamente cerebellari, accertate all'autopsia, dimostrano la frequenza di disturbi della favella simili ai nostri nelle malattie del cervelletto: infatti essi si sono osservati in casi di atrofia congenita e negli arresti di sviluppo del cervelletto (2) e nell'eredo-atassia cerebellare,

---

(1) Edinger, loco cit.

(2) La interpretazione che Brissaud dà nella sua monografia sulle malattie del cervelletto (nel Trattato di Charcot e Bouchard) dei disturbi della parola che si riscontrano nelle sclerosi e nell'atrofia di quest'organo, e che anche Pansini riporta nel suo lavoro, non ci sembra completamente accettabile per il caso nostro (e quindi neppure per quelli di Pansini) perchè egli li riferisce « à la maladresse de la langue à se mouvoir, gênée qu'elle est, comme tous les autres muscles volontaires », mentre il disturbo persiste anche quando la motilità della lingua è tornata perfettamente normale. Noi crediamo che qui più che l'astenia sia da invocare il difetto dell'azione statica, con la quale insieme alla stenica e alla tonica si esplica l'attività cerebellare, secondo i concetti moderni, e per la quale si accelera il ritmo degli impulsi elementari durante la loro attività funzionale e *si ha la fusione normale* e *la regolarità degli atti* (Luciani). In questo stesso ordine di idee ci sembra essere Oppenheim, allorchè, nel suo ultimo Trattato, scrive: « *non essere improbabile* che la cessazione dell'attività cerebellare possa produrre una *incoordinazione* dei movimenti necessari alla formazione delle parole ».

per non parlare dei casi di tumori o di altre lesioni più complesse, nelle quali la disartria potrebbe essere interpretata come fenomeno di compressione o d'irritazione, ecc.

E si comprende perchè, nei casi di sclerosi acquisita del cervelletto (1) o in altri di atassia cerebellare d'origine tossica, come quello classico del Murri (2), il disturbo della parola compare in secondo tempo e progressivamente si aggrava, mentre nei nostri casi questo disturbo, come tutti gli altri, si mostra subito dopo la scomparsa del grave stato comatoso ed in seguito si attenua; poichè là gli effetti dell'alterazione cerebellare si manifestano progressivamente, ma lentamente, qui invece la deficienza o anche la mancanza dell'azione cerebellare erompe rapida ed intiera, senza dar tempo a possibili compensi e poi, in prosieguo, lentamente, e non sempre completamente, riappare. Ma la genesi del disturbo è sempre la stessa.

Adunque la presenza di vie coordinatrici per la parola anche di origine cerebellare pare a noi certa, e la loro lesione è causa della disartria nei nostri casi: si deve ritenere però che per la completa funzione sia necessaria l'integrità non soltanto di queste vie, ma anche delle altre, già ricordate, di provenienza diversa, e viceversa; che cioè sia necessaria la completa integrità di tutti i sistemi di tali vie di coordinazione, le quali devono formare un tutto delicato, intimamente connesso, indispensabile (analogamente a ciò che si richiede per la perfetta esplicazione di altre energie nervose) per l'esatta espressione della parola. In tal modo si potrà comprendere come per avere disartria basti la lesione di uno solo dei sistemi di queste delicatissime fibre coordinatrici. E poichè nei casi leggeri il disordine riguarda soltanto l'espressione di alcune consonanti, mentre nei casi gravi si ha l'imperfetta articolazione e l'ineguaglianza della voce nell'esplosione dei suoni, bisogna pensare che il disordine sia maggiore o minore, più o meno duraturo, a seconda della maggiore o minore quantità di fibre lese e a seconda che la lesione stessa sarà più o meno riparabile.

Ma la riparabilità della lesione che produce il disturbo disartrico è sempre possibile e facile, o almeno è facile lo stabilirsi di vie di compenso (che pur tanto comunemente oggi si dimostrano per le più svariate lesioni nervose) per rimediare a questo disturbo?

La disartria, in generale, nelle sindromi nervose, dovute a malaria, è il disturbo più lento e più tardo a scomparire e benchè in alcuni casi esso sia dopo un certo tempo totalmente scomparso, in molti altri casi gl'infermi sono stati perduti di vista quando la disartria continuava ancora, sicchè gli autori non sono d'accordo sulla durata di esso e mentre alcuni (Hertz) insistono sulla sua pertinacia, altri ritengono che anche questo al pari degli altri disturbi nervosi sia temporaneo (3). Ma nessuno potè seguire tali ammalati per un tempo

(1) Max Arndt. *Zur Pathologie des Kleinhirns.* Arch. f. Psychiatrie, 1894.

(2) Murri. *Degenerazione cerebellare da intossicazione enterogena.* Riv. critica di clinica medica, 1901.

(3) Ascoli stesso (loco cit.) ritiene « molto probabile che il disturbo finisca per migliorare e guarire ».

abbastanza lungo e quindi si comprende come non si sia potuto dire ancora niente di assoluto a questo riguardo.

Il solo Schupfer (1) potè osservare un malato per un tempo maggiore degli altri autori e constatò che, anche un anno e mezzo dopo la infezione malarica (2), persisteva la disartria; però il malato era allora colpito da grave infezione tifosa e con altri disturbi nervosi: sicchè il caso non è genuino.

La nostra osservazione offre, per questo lato almeno, una notevole importanza.

Noi abbiamo potuto seguire la nostra ragazza per ben sei anni ed abbiamo veduto che il disturbo del linguaggio, pur non aggravandosi nelle successive infezioni malariche, alle quali essa è andata incontro, anche dopo un periodo di tempo così lungo, non è affatto scomparso, nè è migliorato di molto in confronto a quello che già si notava quando, sei anni prima, l'inferma era escita dall'ospedale. Si può dunque ritenere che il disturbo non scomparirà più.

Se dunque la disartria in qualche caso è anche essa transitoria, non v'ha dubbio che il nostro dimostra ch'essa può essere permanente.

E sebbene tutti gli altri sintomi morbosi scompaiano, o almeno si attenuino, col ripristinarsi dell'attività cerebellare, la tenacia e anche la insanabilità del disordine disartrico sta a dimostrare che questo ripristinamento non è completo, che cioè non si ha, dopo un grave trauma cerebellare, una perfetta *restitutio ad integrum.* Ciò del resto è provato anche dal persistere della speciale espressione mimica della nostra inferma e dal particolare comportamento dei riflessi rotulei. Ma la persistenza della disartria dimostra ancora che contro questo disturbo non è facile neppure lo stabilirsi di vie compensatorie, il che prova quanto noi abbiamo già detto, che per la funzione normale della parola, funzione delicata e complessa, sia necessaria una perfetta integrità e una completa sinergia di tutte le vie di coordinazione per essa esistenti.

L'essere scomparsa in qualche caso, men grave del nostro, insieme con la cessazione degli altri sintomi morbosi, anche la disartria, non contraddice alle nostra ipotesi, perchè si può ritenere che in tali casi anche l'alterazione delle vie coordinatrici della parola sia stata lieve e quindi suscettibile di guarigione.

* * *

Analizzati così i sintomi riscontrati nella nostra inferma, crediamo di poter concludere che la sindrome nervosa da essa presentata va riferita, come il Pansini ha concluso per i suoi casi, ad una esclusiva localizzazione cerebellare. Riservandoci di dire in seguito ancora una parola sulle conclusioni dello Schupfer, cercheremo di dimostrare che, tra le molte osservazioni di disturbi nervosi da malaria pubblicate con svariate denominazioni, ve ne siano, come abbiamo detto

(1) SCHUPFER. *Contributo alla conoscenza delle paralisi post-tifiche.* Policlinico, n. 3, 1899.

(2) Molto probabilmente anche questo soggetto aveva avuto una sindrome nervosa malarica cerebellare.

sin dal principio di questo lavoro, alcune simili alle nostre e quindi, secondo noi, riportabili alla medesima alterazione del cervelletto, sol che meglio si consideri il carattere fondamentale di deficienza cerebellare in ogni sintoma osservato e che, di conseguenza, le lesioni cerebellari nella malaria, credute rare, si riscontrano con facilità e, aggiungiamo noi, più frequentemente di molte altre.

Nel 1878 Kahler e Pick (1) fecero pei primi rilevare come ad alcune malattie infettive possano seguire disturbi nervosi tali da formare un quadro sintomatico che essi chiamarono *atassie acute dopo acute malattie infettive*. E, riferendosi alla malaria, riportavano un'osservazione la quale, benchè mancante naturalmente in quell'epoca del reperto parassitario, andava, senza dubbio alcuno, messa in rapporto esclusivo con l'infezione palustre. Ebbene, anche in questo caso — si trattava di un individuo di 53 anni — dopo attacchi febbrili quotidiani durati 12 giorni, con delirio, abbattimento, ecc., si notarono: movimenti incoordinati, ineseguibili (?) quelli di prensione, sensorio libero, apatia nella espressione del viso, movimento dei bulbi oculari normali, ma nistagmo; nulla a carico della lingua, parola difficile a capire, tarda, difficile l'articolazione.

Nel sollevarsi vacillamento del tronco e del capo, impossibile la stazione eretta senza un appoggio, nel cammino oscillazione del tronco, tendenza a cadere; sensibilità integra. Riflessi cutanei normali, abolizione dei patellari. In breve tempo tutti questi fenomeni scomparvero, compresa la disartria.

Gli AA. vollero vedere nel loro malato la sintomatologia di una sclerosi a placche, ed essa fu portata ad esempio in numerose pubblicazioni successive per dimostrare il legame esistente fra tutte le malattie infettive e le lesioni della sclerosi a placche (2).

Ma la precoce astenia, la poca volontà di rispondere alle domande, oltre alla difficoltà materiale della parola, l'alterazione dell'espressione mimica, il vacillamento del tronco e del capo nel camminare, la mancanza dei riflessi rotulei sono sintomi che, sembra a noi, poco si addicono al quadro di una vera sclerosi a piastre. Oggi si sa inoltre che in quest'ultima forma morbosa i disturbi della sensibilità, che una volta si ritenevano rarissimi, sono, si può dire, costanti (Oppenheim), mentre nell'infermo di Kahler e Pick la sensibilità era, al contrario, integra. L'affinità invece, nonostante l'incompleta descrizione di alcuni sintomi e nonostante la poca importanza data dagli AA. ad altri, sopratutto ai fenomeni astenici, che, per noi, dovevano essere posti più in rilievo, ci sembra maggiore verso la sindrome presentata dalla nostra ragazza e che noi abbiamo detto puramente cerebellare. L'aver notato che i riflessi patellari erano aboliti non contraddice a questa possibilità perchè abbiamo già detto che il comportamento di essi non è costante nelle lesioni del cervelletto: gli AA. stessi, del resto, li videro « ri-

---

(1) KAHLER und PICK. *Beiträge zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Centralnervensistems*, Leipzig, 1878.

(2) MARIE. *Sclérose en plaques et maladies infectives*. Progrès médical, 1884, pag. 227. (Qui sono riportate le osservazioni di EBSTEIN, WESTPHAL, CHAUFFARD, CHARCOT, ecc., ma nessun caso riguarda la malaria all'infuori di quello pur riferito di KAHLER e PICK).

comparsi » quando licenziarono il loro malato, ma non si sa se aumentavano dopo il cammino, nè in quell'epoca, nè prima.

Nel 1890 Bastianelli e Bignami riferirono (1) un caso assai importante nel quale per la prima volta, come abbiamo visto scrivere Bardellini, si accenna ad una possibile localizzazione della malaria nel cervelletto.

Si trattava di un uomo di trenta anni, che presentava un barcollamento da ubriaco, senza senso di vertigine. Il facciale destro era paretico (?), la lingua deviata a sinistra, la pupilla destra più ampia della sinistra. L'esame della sensibilità era negativo; normali i riflessi profondi. Nel parlare si aveva voce nasale, con notevole disartria. L'esame del sangue svelò la presenza di forme semilunari. Con ripetute somministrazioni di chinino tutti i disturbi scomparvero, anche la disartia, eccetto una certa titubazione nel camminare che residuava quando l'ammalato lasciò l'ospedale.

Gli AA. in questa osservazione, oltre « ai sintomi riferibili a paralisi bulbare, ritrovano disturbi dell'equilibrio da ricordare la titubazione cerebellare »; peraltro per la patogenesi di questi disturbi si limitano ad enunciare l'ipotesi di alterazioni circolatorie nel cervello e nel bulbo. Noi invece, benchè il quadro non sia completo e forse qualche sintoma sia sfuggito, per lo speciale aggruppamento dei sintomi notati (diremo in appresso come anche la loro unilateralità possa essere interpretata), per l'assenza di altri disordini facili a riscontrarsi in lesioni bulbari e per la persistenza del disturbo dell'andatura *dopo la scomparsa di tutti gli altri sintomi* — il che non parla a favore dell'ipotesi ch'esso almeno avesse un'origine extra-cerebellare — troviamo anche in questo caso una certa analogia con quelli dei quali ci occupiamo e preferiamo perciò considerarlo ugualmente come espressione di una sindrome cerebellare (2).

Nel 1891 Torti e Angelini (3) resero noti due casi di malaria « *con sintomi della sclerosi a placche* ». Nel primo caso i disturbi salienti erano: vertigine (più forte nel decubito laterale destro), disartria, *debolezza negli arti inferiori* « *al punto che il paziente non si reggeva in piedi senza sostegno;* cammino appena possibile, *vacillante* e tendenza a cadere all'innanzi »; atassia negli arti superiori, nistagno, *tratti del volto rilasciati*, movimenti delle labbra e della lingua possibili, ma *lenti* grande *prostrazione*, preferenza del *decubito laterale* sinistro, *sensibilità integra*, aumento dei riflessi tendinei, mancanza del clono del piede. Il malato migliorò piuttosto rapidamente, ma poi ebbe una ricaduta febbrile e i disturbi nervosi si riaccentuarono tutti, con facile perdita dell'equilibrio e *tendenza a cadere sul lato sinistro*. Guarì dopo due mesi completamente, anche della disartia. Da notare che tutti i disturbi, meno l'astenia degli arti inferiori, comparvero venti giorni dopo cessati gli accessi febbrili. Ma l'esame del sangue era sempre positivo per la malaria.

Nel secondo caso, anch'esso manifestatosi dopo un periodo di venti giorni di

(1) Bastianelli e Bignami. Soc. Lancisiana, loco cit.
(2) V. anche Ascoli, loco cit.
(3) Bull. Soc. Lancisiana, seduta 6 giugno 1891.

completa apiressia, gli AA. osservarono, in un giovane di 22 anni, una sindrome nervosa costituita da eccessiva debolezza, impossibilità della stazione eretta senza appoggio, vertigine, parola scandente, nistagmo, nessuna paralisi, nè paresi, tremore intenzionale negli arti superiori, incesso barcollante, a gambe divaricate, impossibile senza sostegno. Stando l'infermo *coricato nel letto i movimenti degli arti inferiori erano normali*. Riflessi profondi esagerati, sensibilità normale. L'esame del sangue fece rilevare forme ameboidi senza pigmento e forme semilunari. L'infermo fu sottoposto a cura chinica-arsenicale e guarì del tutto in 22-23 giorni.

Gli AA. definiscono, come si è detto, le sindromi presentate dai loro due infermi « *sclerosi a placche* » e non tentano neppure una diagnosi differenziale con altri quadri nervosi. A noi pare invece che la debolezza negli arti inferiori senza paresi, l'andatura semplicemente vacillante, i movimenti lenti delle labbra e l'espressione mimica, la preferenza del decubito laterale sinistro e l'aumento della sensazione di vertigine nel decubito opposto, la tendenza a cadere da questo lato osservata nel primo caso; l'incesso egualmente barcollante senza paralisi e con movimenti normali degli arti inferiori a decubito dorsale, e, nonostante ciò, l'impossibilità della stazione eretta nel secondo caso, la perfetta integrità della sensibilità in ambedue i casi, per non dire della mancanza di altri sintomi, parlino più per una sindrome cerebellare, che non per quella di una vera sclerosi a piastre.

Chiarini nel 1895 ebbe ad osservare un caso di disturbi nervosi dello stesso genere, che pubblicò nel 1900 (1), e che qui brevemente riassumiamo: Si trattava di un carrettiere, di 23 anni, il quale aveva nell'estate e autunno di quell'anno sofferto molti attacchi di febbri malariche. Dopo l'ultimo accesso si accorse di grave debolezza generale, poi ebbe anche forti dolori alle gambe e in prosieguo non potè più camminare. All'esame obiettivo l'A. notò: masse muscolari flaccide, solchi naso-labiali poco pronunciati, debolezza dei muscoli orbicolari che, dopo contratti, ben presto si rilasciavano; normali i movimenti del facciale, la deglutizione, la masticazione. Nei movimenti di lateralità gli occhi rispondevano dapprima completamente, ma i movimenti successivi divenivano sempre più difficili e incompleti. Nistagmo. Il capo aveva tendenza a cadere all'innanzi; i movimenti del tronco erano indeboliti e il malato non poteva mettersi seduto. La deambulazione era impossibile (?) senza appoggio. I riflessi rotulei un po' vivaci, la sensibilità integra. Evidente disartria.

L'esame del sangue mostrò forme a semiluna. Dopo due mesi di cura il malato lasciò l'ospedale senza avvertire più alcun senso di stanchezza, la disartria e i disturbi dei muscoli oculari erano scomparsi, la deambulazione era « più spedita » (?).

Per quanto in questa storia manchi un esame completo del malato durante la stazione eretta, specialmente dopo che il malato, migliorando, poteva reggersi

(1) Chiarini. *Contributo alla conoscenza dei disturbi del sistema nervoso nella infezione malarica*. Suppl. al Policlinico, 1900, pag. 419.

in piedi, e l'A. si limiti a dire che nel principio la deambulazione era *impossibile* e in ultimo *più spedita*, senza dirci nulla dei gradi intermedi, nè del carattere di questo cammino *più* spedito, ma, come si può desumere da queste parole, non del tutto normale, pure non è difficile vedere anche in questo malato un quadro che si avvicina a quello sul quale noi vogliamo insistere. Chiarini cerca dapprima di identificare il suo caso con quelli di *malattia di Erb* sopraggiunti in seguito ad un'infezione. Ma mancava nel suo caso la reazione miastenica, per non parlare della diversità dei disturbi motori: la breve durata della malattia è poi in disaccordo con tutte le osservazioni di sindromi di Erb post-infettive; nè si può neppure discutere, come l'A. tenta, che si fosse trattato di guarigione apparente, perchè in tutti i casi di tali sindromi post-malariche, una volta ottenuta la guarigione, questa è stata sempre duratura. L'A. del resto riconosce l'impossibilità di sostenere la identificazione del suo caso con la malattia di Erb, perchè aggiunge: « con tutto ciò io credo che la sintomatologia presentata dal nostro infermo si possa spiegare ammettendo una nevrite multipla, la quale abbia colpito a preferenza i nervi degli arti inferiori e in minor grado quelli degli arti superiori, nonchè alcuni dei nervi cranici ». Ora, è vero che quel malato si lagnava di dolori agli arti inferiori, ma la miastenia estrema, diffusa anche ai muscoli della nuca e del tronco (e Luciani insiste in special modo su quest'ultima come caratteristica delle lesioni cerebellari), senza atrofia e con aumento dei riflessi rotulei, il nistagmo, il particolare comportarsi dei movimenti oculari, ecc., male si accordano con una semplice polinevrite. A noi dunque sembra più logico ammettere, per spiegare tutta la sindrome nervosa di quell'infermo, una lesione, principale, del cervelletto, alla quale si sia unita un'altra lesione, in alcuni nervi periferici. E in questa interpretazione troviamo l'appoggio dello stesso Schupfer, il quale dice di non poter « escludere in modo assoluto che dall'associazione di lesioni periferiche con lesioni cerebellari *possa* risultare un quadro simile a qualcuno dei *suoi* malarici ».

*
* *

Non vogliamo dilungarci di troppo, riportando altre osservazioni; quelle riferite (altre simili si trovano dimostrate anche dallo Schupfer, nel suo primo lavoro) ci sembra bastino già a provare come quell'insieme sintomatico da noi ritenuto dipendente da alterazioni cerebellari possa dimostrarsi anche in altri casi, diversamente interpretati. E noi crediamo anche che molti di questi casi non siano stati pubblicati perchè passarono inosservati ad un esame incompleto, nel quale l'attenzione dell'osservatore si fermò soltanto su qualche sintoma più manifesto. Non v'ha dubbio che talora l'alterazione cerebellare possa essere leggera e quindi i sintomi che ne derivano possano limitarsi al balbettamento, alla speciale astenia, alla deficienza muscolare, che ne costituiscono la nota caratteristica, facilmente confondibili con il comune rilasciamento che si ha dopo ogni attacco febbrile; ma non bisogna sempre credere che altri sintomi, come l'espressione mimica da ebete, l'andatura ebriosa, ecc., non si sarebbero dimostrati con

un esame obiettivo minuzioso e completo. Da molte osservazioni pubblicate sui disturbi nervosi da malaria si apprende, ad esempio, che gli AA. si sono limitati a praticare l'esame obiettivo dei loro malati in letto, mentre sarebbe stato assai importante di esaminarli anche durante la stazione eretta e nella deambulazione. Anche lo Schupfer, nel suo primo lavoro, fa rilevare questo difetto degli osservatori, e non è difetto che si riscontra soltanto in scrittori di epoche nelle quali non si aveva l'abitudine di un esame metodico, completo, del sistema nervoso. Anzi, abbiamo veduto già l'esatta descrizione del Notarianni e più completa non si potrebbe desiderare davvero. Invece lo stesso Panichi, pur tanto diligente, si è dimenticato di dirci come camminavano i suoi ammalati con disturbi disartrici e dell'altro con miastenia, dopo di averci detto che nei primi giorni di malattia non poteva reggersi in piedi, ci dice soltanto che con dieci giorni di cura tornò a camminare, ma nulla aggiunge sulla modalità di questa andatura dai primi giorni di miglioramento in poi.

Bene a ragione dice lo Schupfer che « in generale si tratta di malati sonnolenti, apatici, che di mala voglia rispondono alle nostre domande, che non amano di alzarsi dal loro letto, ed in cui, per conseguenza, durante la visita ospitaliera, può facilmente accadere di non notare un certo grado di disartria, o di non accorgersi di un'andatura cerebellare. Siccome poi questa spesso migliora prima della disartria, così può avvenire che il medico, accorgendosi di questa a convalescenza inoltrata, non sia più in grado di constatare i disturbi della deambulazione... e, contrariamente a quanto asseriscono altri autori, non fu mai dato di riscontrare forme pure di disartria, senza che contemporaneamente esistessero sintomi, per quanto lievi, a carico del cervello, del cervelletto, o del midollo, o dei nervi periferici ».

Ci sfuggono dunque assai spesso elementi importanti per un'esatta diagnosi e si comprende quindi perchè le localizzazioni cerebellari sono state ritenute di difficile osservazione.

Eppure non è raro, da noi specialmente, osservare malarici che camminano vacillanti, che parlando balbettano e si lagnano della impossibilità di fare due volte lo stesso movimento: se di questi infermi si fosse fatto sempre un esame completo, si sarebbe veduto come spesso doveva invocarsi una lesione del cervelletto.

Si deve ricordare inoltre che le sindromi nervose da malaria non sempre si iniziano bruscamente durante o subito dopo un attacco febbrile grave o pernicioso, ma possono sorgere anche dopo accessi miti e, benchè più raramente, anche a distanza dagli attacchi febbrili (Torti e Angelini) e, nonostante l'identicità del quadro clinico, può allora accadere che non si pensi al nesso con la malaria o che non si riesca a dimostrarlo con l'esame del sangue (1). Sicchè anche questa ragione può aver contribuito a credere minore il numero delle sindromi nervose di natura cerebellare.

---

(1) FORLÌ, recentissimamente (Bollettino della Soc. Lancisiana, 1905, fasc. I), ha pubblicato una sua osservazione di sindrome cerebellare da malaria, insorta quindici giorni dopo tre accessi febbrili, la quale, clinicamente, ha senza dubbio grandi somiglianze con la nostra. Però l'origine malarica non ci sembra sicuramente dimostrata.

Finalmente, molti casi sono stati addebitati a lesioni bulbari o mesencefaliche, perchè si sono descritte paralisi o, più spesso, paresi, là dove non si aveva che uno stato di miastenia dei muscoli del capo o della faccia, facilmente spiegabile quando si ricordino i rapporti tra il cervelletto e i singoli nervi cranici. E così il quadro clinico risultante perdeva il carattere esclusivamente cerebellare e si era costretti a definirlo come malaria grave con sintomi bulbari e cerebellari o simili denominazioni, quando non si preferiva appoggiare tutto, come già si è detto, alla sclerosi a placche (1).

Con ciò non vogliamo dire che la malaria non dia anche localizzazioni sicuramente e nettamente bulbari (chè anzi per queste si ha il conforto di reperti anatomo-patologici importantissimi [Marchiafava e Bignani]), spinali o cerebrali propriamente detti, e persino quadri morbosi speciali (sindrone del Flajani, corea del Dubini, ecc.) e non possa dare localizzazioni periferiche (nevriti), come non neghiamo che tutte, ma *in special modo queste ultime*, possano (osservazioni di Baumstark (2), Boinet e Salebert (3), Chiarini [v. retro] interpretate come semplici polinevriti) trovarsi associate in uno stesso caso a quelle cerebellari. Noi abbiamo voluto soltanto dimostrare quali errori d'interpretazione hanno contribuito sin qui a ritenere meno frequenti nella malaria le alterazioni del cervelletto, per il quale noi crediamo invece avere questa infezione una speciale predilezione, appalesandosi con un quadro caratteristico di sintomi costantemente uniti tra loro, benchè non sempre nello stesso numero e con la stessa intensità.

Si potrebbe obiettare che un insieme sintomatico di apparenza cerebellare si può avere anche con localizzazioni extracerebellari le quali, colpendo contemporaneamente le origini delle fibre afferenti di uno dei peduncoli cerebellari, introdurrebbero nel quadro morboso, per quello che più sopra abbiamo detto, citando anche le ricerche di Bruns, sintomi cerebellari, per così dire a distanza. Ma noi rispondiamo che se non v'ha dubbio che ciò possa accadere e portare, ad esempio, una vera sindrome bulbare con aggiunti fenomeni cerebellari, non v'ha dubbio neppure che clinicamente debbano risaltare le differenze tra questa e una localizzazione cerebellare primitiva, giacchè in quella si potrebbe osservare con la disartria un'andatura ebriosa, ma non mancherebbero sintomi di paralisi o almeno di paresi di qualche nervo cranico o negli arti, mentre farebbero difetto tutti quei sintomi caratteristici della vera deficienza cerebellare (esauribilità ed atonia muscolare, differenza dei disturbi nella posizione supina e nella stazione eretta, asinergia nei movimenti, ecc.) sui quali ci siamo a lungo intrattenuti. Ciò che diciamo per il bulbo, vale per le altre localizzazioni (ponte, ecc.). E qui crediamo dover rispondere a una obiezione che lo Schupfer muove nel suo

(1) Siamo lieti di trovare che anche ASCOLI (loco cit.) sia dello stesso parere, poichè scrive: « Alla sindrome cerebellare possono riportarsi molte storie pubblicate, dopo quelle importantissime di ANGELINI e TORTI, con il nome di *pseudosclerosi a placche*, di PANICHI (*miastenia generale*), di BIGNAMI e BASTIANELLI, per non citare che le principali ». Noi abbiamo appena accennato al caso di miastenia del PANICHI e, per brevità, abbiamo omesso di riportarlo in esteso, ma anche per esso noi siamo della stessa opinione di ASCOLI, riferendoci a quanto sopra ne abbiamo detto in proposito.

(2) BAUMSTARK. *Ueber Polyneuritis nach Malaria.* Berliner klin. Woch., 1900.

(3) BOINET et SALEBERT. *Des troubles moteurs dans l'impaludisme.* Rev. de méd., 1889.

secondo lavoro al Pansini perchè potrebbe essere mossa anche per la nostra osservazione.

Dice dunque lo Schupfer che la discrepanza tra lui, il quale parla nei suoi casi di *sindrome bulbo cerebellare con disartria*, e il Pansini, che parla semplicemente di *sindrome cerebellare con anartria*, dipende dal fatto che quest'ultimo « osservò i suoi malati quando i disturbi nervosi datavano già da vario tempo, in un momento cioè in cui i fenomeni bulbari, che sono specialmente marcati, solo o prevalentemente nello inizio, potevano già essere scomparsi ». Aggiunge poi lo Schupfer che « siccome in molti di questi casi esistono, specie nei primi tempi, paresi delle labbra, della lingua, del velo pendolo e delle corde vocali, così anche il carattere della disartria può variare a seconda del momento in cui si pratica l'esame obiettivo » e, ricordando il caso dimostrativo di paralisi bulbare del Marchiafava, conclude che, pur ammettendo per i casi non complicati anche per la disartria un'origine cerebellare, non si debbano per la genesi di essa « trascurare le lesioni extracerebellari ». Ma, lasciando in disparte il caso di Marchiafava, perchè nessuno nega nè che la disartria possa avere un'origine bulbare, nè che la malaria possa dare localizzazioni esclusivamente nel bulbo, osserviamo noi che, per il nostro caso, come già ha osservato il Luzzatto per il suo, l'obiezione non ha valore perchè la nostra inferma venne al nostro esame in un tempo così prossimo all'inizio della malattia e in uno stato così grave che i fenomeni bulbari *veri* (paresi), se comparsi, non avrebbero certamente potuto dileguarsi prima dell'ingresso all'ospedale. Quanto alla discrepanza tra disartria ed anartria abbiamo già detto come, secondo noi, debba essere interpretata.

Abbiamo anche fatto menzione della impossibilità di confronto con la vera sindrone di Erb e non ci pare necessario insistervi. Aggiungeremo solo che all'esame elettrico in nessun caso si è osservata la vera reazione miastenica, ma soltanto diminuzione dell'eccitabilità elettrica. Noi non potemmo (indipendentemente dalla nostra volontà) fare tale esame nella T... M... durante la sua prima degenza all'ospedale, ma crediamo di non errare affermando, per analogia con tutti gli altri casi simili (Schupfer, Pansini, Panichi, ecc.), che la ricerca della reazione miastenica sarebbe stata negativa. Nell'ultima visita alla nostra inferma non si riscontrò alcuna visibile diminuzione dell'eccitabilità elettrica.

Per ciò che riguarda il concetto della poliencefalite, oggi sappiamo che, sia in seguito a malattie infettive, sia anche per semplici fatti tossici, come avvelenamento per carni e pesci guasti, si osservano « quadri morbosi del tutto simili alla poliencefalite che non hanno per substrato alcuna alterazione materiale e che sono probabilmente l'espressione di stati tossico-infettivi » (1). E, anche per la malaria, il quadro sintomatico dei vari fenomeni morbosi, considerato nel suo insieme e nella sua evoluzione, parla a favore dell'esistenza di un processo encefalitico.

Ma noi non possiamo accettare nella sua integrità l'idea prima dello Schupfer

(1) OPPENHEIM. *Trattato delle malattie nervose.* Milano, 1904.

di riportare la sindrome in esame al quadro di una vera *poliencephalitis haemorragica superior* o *inferior* di Wernicke.

Infatti, a parte la differenza dell'andamento tra le due malattie, a parte che molti dei sintomi generali, dallo Schupfer citati a conforto della sua tesi, sono propri di qualunque attacco di malaria grave, a parte la mancanza nei casi dello Schupfer stesso, come nel nostro, delle *gravi* alterazioni del ritmo cardiaco e respiratorio, dobbiamo pur dire che nella *poliencephalitis superior* sono costanti e progressive le paralisi dei muscoli oculari, mentre nella sindrome da malaria della quale ci occupiamo i movimenti degli occhi o restano integri o al più presentano qualche molto transitoria paresi (o deficienza?) di un muscolo isolato. Nella *poliencephalitis inferior* poi si ha il vero quadro della paralisi bulbare acuta (paralisi labio-glosso-faringea), con tutti i suoi sintomi gravi e progressivi, che mancano nei nostri casi. Nella malaria sono stati osservati, è vero, quadri di quest'ultima specie, ma allora essi furono, per aspetto e per decorso, ben diversi da quelli da noi citati, quelli dello Schupfer compresi.

E' vero pure che, tanto nella forma superiore quanto nella inferiore della poliencefalite di Wernicke, oltre il nistagno e i disturbi disartrici, si ha talora un'andatura a tipo cerebellare (e noi abbiamo detto come questa vada interpretata nelle lesioni extra cerebellari) e quindi quel fulcro fenomenico costante che dà una forma speciale alle nostre sindromi da malaria, ma se nelle due specie di poliencefalite si può riscontrare (oltre i veri segni paralitici) una grave prostrazione generale, e anche una certa esauribilità, non si osserva mai in modo così completo in questo quel carattere peculiare che si ripercuote su *tutti* i sintomi nelle sindromi da malaria in discorso e che è dovuto esclusivamente alla deficienza cerebellare.

Oggi sappiamo che la sede di un processo encefalitico non può essere considerata unica, perchè, oltre i casi con la sede classica stabilita da Wernicke, se ne hanno altri nei quali il focolaio encefalitico risiedeva nei gangli della base, negli emisferi, ecc. Gangitano (1), pubblicando alcune sue osservazioni di encefaliti a sede diversa, mostra l'analogia anatomo-patologica di tutte queste forme, alle quali avvicina anche quella di Strümpell, concludendo che il substrato anatomico è identico e solo per la diversa localizzazione si hanno fenomeni clinici differenti.

A noi pare dunque che non vi sia nulla di strano nel pensare che anche il cervelletto possa essere, esclusivamente o insieme con altre parti dell'encefalo, colpito da un processo acuto della stessa natura e che nei casi dei quali ci siamo occupati si abbia avuto a fare appunto con un processo encefalitico di tal sede. A questo concetto del resto è venuto, come già abbiamo accennato, lo stesso Schupfer, nel suo secondo lavoro, perchè mentre nel precedente concludeva semplicemente che « l'unica » malattia « cui corrisponda il quadro morboso dei *suoi* infermi, è la *poliencephalitis haemorragica* di Wernicke », nel successivo troviamo modificata tale conclusione in quest'altra: « ammettemmo

(1) Gangitano. *Contributo allo studio delle encefaliti.* Il Policlinico, sez. medica, 1897.

(nella precedente pubblicazione) (?) che nei nostri malarici la sintomatologia simulasse quelle forme di *poliencephalitis* acuta. . . . , IN CUI È PROFONDAMENTE LESO IL CERVELLETTO ».

Ma oltre di ammettere l'esistenza di un processo acuto, encefalitico, nel cervelletto, per spiegare la sindrome della nostra inferma e le altre simili, noi riteniamo anche che un'alterazione cerebellare dello stesso genere, benchè di grado minore, debba essere anche invocata per spiegare i disturbi nervosi (disartria, astenia, ecc.) che si osservano comunemente, come abbiamo detto, nei malarici dopo gravi o ripetuti accessi di febbri. Noi quindi (accettando per la spiegazione di questi fenomeni nervosi di preferenza la teoria tossica) avviciniamo nei suoi effetti il veleno malarico a un altro grande veleno: l'alcool (1), che ha prevalente azione sul cervelletto, come si dimostra non solo con l'osservazione clinica, ma anche con le ricerche sperimentali. Wundt e Lussana hanno trovato infatti emorragie nella sostanza cerbellare dopo forti intossicazioni alcooliche e, come nelle esperienze sugli animali scerebellati del Luciani, nell'alcoolizzato Schmiedeberg e Bunge hanno determinato che la speciale atassia è il resultato della depressione dell'energia e del tono nervoso.

Che poi, oltre l'alcool, anche altri e svariati veleni possano agire sul cervelletto, è provato dai casi pubblicati di atassie cerebellari di origine infettiva o tossica, tra le quali ultime l'esempio più bello è dato da quello citato del Murri.

* * *

Il dire esattamente quali minute alterazioni si abbiano a produrre nel cervelletto nei casi come il nostro non è certo facile, in mancanza di reperti anatomo-patologici. Si deve però ammettere che oltre le comuni emorragie puntiformi e le probabili lesioni vasali, si abbiano particolari lesioni, dovute ai prodotti tossici, degli elementi nervosi, lesioni che, dato lo scomparire o il migliorare dei disturbi, non devono essere tali da portare sempre alla distruzione o alla morte degli elementi stessi.

Comunque, astrazione fatta dalla *qualità* della lesione, questa deve essere stata nel caso nostro abbastanza diffusa ed estesa a tutto il cervelletto, e più in superficie che in profondità, ed egualmente diffusa dev'essere negli altri casi simili al nostro, perchè l'insieme sintomatico così complesso e, all'inizio, così grave, male si potrebbe spiegare con un'alterazione che avesse colpito soltanto piccola parte di quest'organo, mentre è più facile a comprendersi con la diffusione delle lesioni, data la molteplicità e la gravità dei sintomi di deficienza cerebellare e sopratutto il notevole grado dell'astenia. In questo nostro modo di vedere troviamo l'appoggio del Rummo (2), il quale, in base alle proprie osser-

---

(1) V. anche a questo proposito il citato lavoro di ASCOLI. Egli giustamente aggiunge che l'analogia tra i due veleni si dimostra anche dalla frequenza in ambedue queste intossicazioni delle nevriti, sole o più spesso associate agli altri disturbi.

(2) RUMMO. *I recenti progressi della fisiopatologia del cervelletto* — VII Congresso di medicina interna, Roma, 1896.

vazioni cliniche, conclude che, quando nelle malattie del cervelletto si osservi una notevole astenia, si deve presupporre un disordine funzionale ed organico più diffuso, se non più cospicuo, di quello che sarebbe necessario per dare semplicemente l'atassia.

Ma alcuni fenomeni di deficienza cerebellare permangono tuttora e quindi fa d'uopo pensare che se in seguito all'azione della tossina malarica non si ha sempre distruzione totale degli elementi nervosi, si ha, forse per alcuni di speciale delicatezza e meno passibili di ausilio da altre vie (come quelli per la coordinazione della parola), un'alterazione capace di turbarne la funzionalità irreparabilmente.

Se peraltro le alterazioni cerebellari furono di grado leggero, la *restitutio ad integrum* sarà in breve tempo perfetta e nell'individuo colpito non resteranno tracce della malattia sofferta. Aggiungiamo anche che non va esclusa la possibilità che l'alterazione morbosa colpisca una metà del cervelletto più fortemente dell'altra: in tal modo si spiegano i casi osservati con sintomi cerebellari prevalentemente unilaterali, come nella prima e terza osservazione di Schupfer, nelle quali i disturbi di astenia, atonia e astasia cerebellare erano evidentemente più pronunciati da un lato, nello stesso modo che nella prima lo erano pure alcuni sintomi di natura irritativa. Egualmente nella riportata osservazione di Bastianelli e Bignami l'unilateralità dei sintomi notata a destra nella pupilla, nella lingua e nei muscoli innervati dal facciale può interpretarsi come un difetto maggiore della azione cerebellare nell'oculo motore, nel facciale e nell'ipoglosso di quel lato, conoscendosi che ogni metà del cervelletto (Luciani) esplica la sua azione prevalentemente dallo stesso lato del corpo e quindi con una sua lesione unilaterale si può avere un'emiastenia, una impotenza funzionale dei muscoli che in modo rapido hanno perduto la innervazione cerebellare. E ciò dev'essere più facile a verificarsi per i nervi cranici che hanno rapporti diretti e singoli con il cervelletto. Nella nostra inferma nella quale la lesione dovè essere diffusa alle due metà del cervelletto, ricordiamo che si aveva nei primi giorni midriasi bilaterale, impossibilità di tener sollevate le palpebre superiori da ambo i lati, ecc.

* * *

Da quanto abbiamo detto ci pare dunque di poter concludere che in conseguenza della malaria si possono sviluppare sindromi nervose caratteristiche per la costanza dei sintomi principali e per il loro aspetto, riferibili a lesioni cerebellari, in modo esclusivo, o talora — ma più di rado che non si sia creduto sin qui — con partecipazione di altre parti del sistema nervoso centrale o periferico, e che il quadro clinico va considerato come la conseguenza di una speciale forma di encefalite ad alterazioni esclusive o predominanti nel cervelletto.

Per la frequenza con la quale tali sindromi si riscontrano e per la facilità di riportare in questo stesso quadro molte osservazioni riferite con denomina-

zioni varie e credute di localizzazione diversa, si deve ammettere per la malaria una speciale predilezione nel colpire il cervelletto. Sulla ragione di questa speciale predilezione che il Pansini — il quale peraltro accetta esclusivamente la teoria meccanica per l'interpretazione dei suoi casi, il che non ci sembra sempre possibile anche perchè le stesse sindromi possono presentarsi egualmente in assenza di ogni attacco pernicioso — vorrebbe riferire alla speciale e maggiore vascolarizzazione del cervelletto, in confronto alle altre parti dell'encefalo, noi non siamo in grado di dir molto; ma possiamo ravvicinare questo fatto a quello che si ha per l'intossicazione alcoolica, o, per passare in altri campi della patologia, a ciò che si verifica, ad esempio, per il piombo e per la difterite che hanno speciali predilezioni ciascuno per determinate parti del sistema nervoso.

Per ciò che riguarda in particolare la nostra osservazione, essa, per il lungo spazio di tempo durante il quale è stata potuta seguire la paziente, dimostra principalmente:

1° Che di tutti i disturbi presentati durante la fase acuta, i disordini disartrici sono i più tenaci e possono persistere anche molti anni (e con tutta probabilità definitivamente) dopo l'infezione e ciò senza che si riscontrino segni di paralisi e neppure di paresi muscolari;

2° Che dei disturbi disartrici, mentre spariscono presto quelli dovuti semplicemente all'astenia dei vari apparecchi muscolari necessari alla parola (lingua, corde vocali, velo pendolo, ecc.), permangono quelli attribuibili a un difetto delle vie di coordinazione;

3° Che per la persistenza di questi disturbi e di altri più lievi si deve ritenere che, nei casi gravi, l'alterazione prodotta dalla malaria nella fine e complessa funzione cerebellare lasci tracce indelebili.

Roma, ottobre 1905.

FINE DEL VOL. XIII — (*Sezione medica*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
(44)